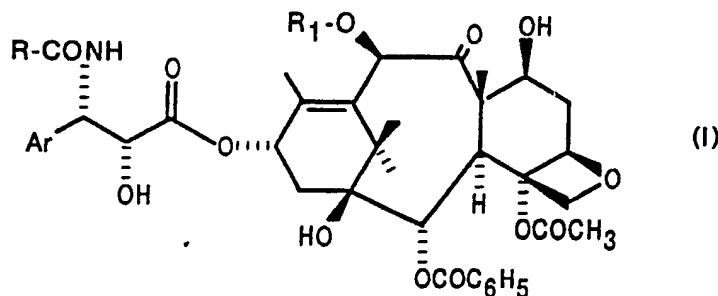


DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁵ : C07D 305/14, A61K 31/335 C07D 263/04	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 92/09589 (43) Date de publication internationale: 11 juin 1992 (11.06.92)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR91/00928 (22) Date de dépôt international: 22 novembre 1991 (22.11.91) (30) Données relatives à la priorité: 90/14635 23 novembre 1990 (23.11.90) FR 91/09423 25 juillet 1991 (25.07.91) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): RHONE-POULENC RORER S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond-Aron, F-92160 Antony (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement) : BOURZAT, Jean-Dominique [FR/FR]; 20, boulevard de la Libération, F-94300 Vincennes (FR). COMMERÇON, Alain [FR/FR]; 1 bis, rue Charles-Floquet, F-94400 Vitry-sur-Seine (FR). PARIS, Jean-Marc [FR/FR]; 8, rue des Acacias, F-77360 Vaires-sur-Marne (FR).		(74) Mandataire: PILARD, Jacques; Rhône-Poulenc Rorer S.A., Direction Brevets, 20, avenue Raymond-Aron, F-92165 Antony Cédex (FR). (81) Etats désignés: AT (brevet européen), AU, BE (brevet européen), CA, CH (brevet européen), CS, DE (brevet européen), DK (brevet européen), ES (brevet européen), FI, FR (brevet européen), GB (brevet européen), GR (brevet européen), HU, IT (brevet européen), JP, KR, LU (brevet européen), NL (brevet européen), NO, PL, SE (brevet européen), SU ⁺ , US. Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i> <i>Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues.</i>

(54) Title: METHOD FOR PREPARING TAXANE DERIVATIVES, NOVEL DERIVATIVES THEREBY OBTAINED AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SAME

(54) Titre: PROCEDE DE PREPARATION DE DERIVES DU TAXANE, NOUVEAUX DERIVES OBTENUS ET COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT

**(57) Abstract**

A method for preparing taxane derivatives having general formula (I), novel derivatives thereby obtained and compositions containing same. In general formula (I), R is t.butoxy or phenyl, R₁ is hydrogen or acetyl, and Ar is substituted phenyl or optionally substituted α or β-naphthyl. These novel taxane derivatives are useful as antileukemic and antitumoral agents.

(57) Abrégé

Procédé de préparation de dérivés du taxane de formule générale (I), nouveaux dérivés ainsi obtenus et compositions qui les contiennent. Dans la formule générale (I), R représente t.butoxy ou phényle, R₁ représente hydrogène ou acétyle et Ar représente phényle substitué ou α- ou β-naphthyle éventuellement substitué. Les nouveaux dérivés du taxane sont utiles comme antileucémiques et antitumoraux.

+ DESIGNATIONS DE "SU"

Toute désignation de "SU" produit ses effets dans la Fédération de Russie. On ignore encore si une telle désignation produit ses effets dans les autres Etats de l'ancienne Union soviétique .

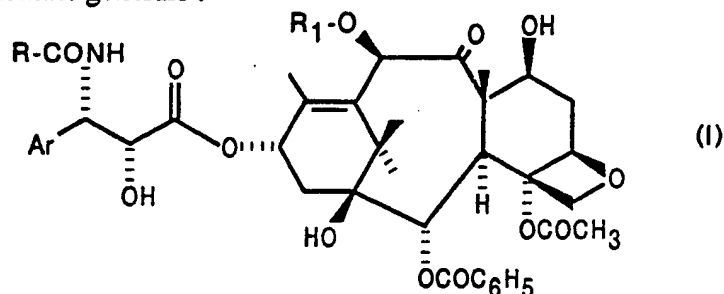
UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	ES	Espagne	MG	Madagascar
AU	Australie	FI	Finlande	ML	Mali
BB	Barbade	FR	France	MN	Mongolie
BE	Belgique	GA	Gabon	MR	Mauritanie
BF	Burkina Faso	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
BG	Bulgarie	GN	Guinée	NL	Pays-Bas
BJ	Bénin	GR	Grèce	NO	Norvège
BR	Brésil	HU	Hongrie	PL	Pologne
CA	Canada	IT	Italie	RO	Roumanie
CF	République Centrafricaine	JP	Japon	SD	Soudan
CG	Congo	KP	République populaire démocratique de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KR	République de Corée	SN	Sénégal
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SU+	Union soviétique
CM	Cameroon	LK	Sri Lanka	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TC	Togo
DE*	Allemagne	MC	Monaco	US	Etats-Unis d'Amérique
DK	Danemark				

PROCEDE DE PREPARATION DE DERIVES DU TAXANE
NOUVEAUX DERIVES OBTENUS ET COMPOSITIONS
PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT

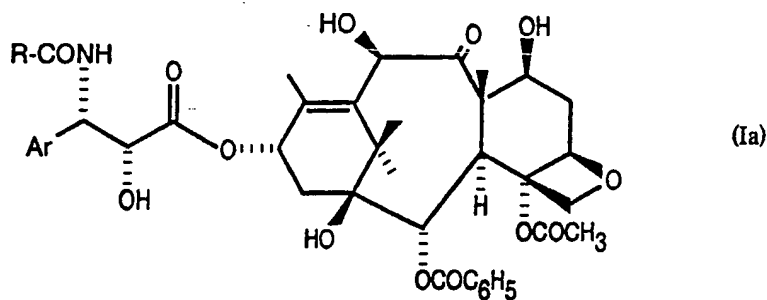
La présente invention concerne un procédé de préparation de dérivés du
 5 taxane de formule générale :



dans laquelle R représente un radical t.butoxy ou phényle, R₁ représente un atome d'hydrogène ou un radical acétyle et Ar représente un radical aryle.

De préférence Ar représente un radical phényle éventuellement substitué
 10 ou α - ou β -naphtyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène (fluor, chlore, brome, iode) et les radicaux alkyles, aryles, arylalcoyles, alkoxy, alkylthio, aryloxy, arylthio, hydroxy, mercapto, acylamino, aroylamino, alkoxy-carbonylamino, amino, alkylamino, dialkylamino, carboxy, alkoxy-carbonyl, carbamoyle, dialkylcarbamoyle, cyano, nitro
 15 et trifluorométhyle, étant entendu que les radicaux alkyles et les portions alkyles des autres radicaux contiennent 1 à 4 atomes de carbone et que les radicaux aryles sont des radicaux phényles ou α - ou β -naphtyles.

La présente invention concerne également les nouveaux dérivés du taxane de formule générale (I) dans laquelle R₁ représente un atome d'hydrogène, R représente un radical t.butoxy ou phényle et Ar représente un radical phényle substitué
 20 ou un radical α - ou β -naphtyle éventuellement substitué comme indiqué précédemment, c'est-à-dire les dérivés du taxane de formule :



5

10

être obtenus de la manière suivante :

1) le dérivé de l'oxazolidine de formule générale :

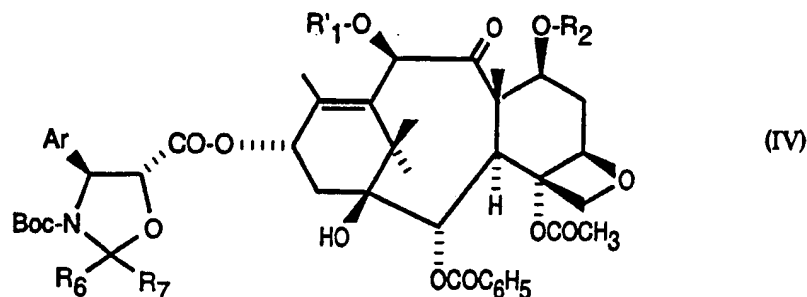


15



dans laquelle R₁ représente un radical acétyle ou un groupement protecteur de la fonction hydroxy tel que le radical trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyle et R₂ représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy tel que le radical trichloro-2,2,2

éthoxycarbonyle ou un radical trialkylsilyle dont chaque partie alkyle contient 1 à 4 atomes de carbone pour donner le produit de formule générale :

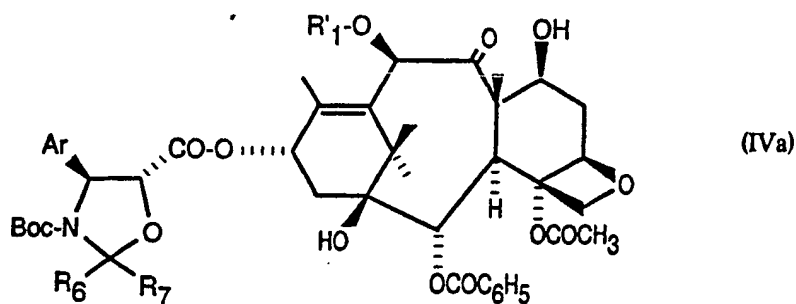


dans laquelle Ar, R₁, R₂, R₆ et R₇ sont définis comme précédemment.

- 5 Généralement, l'estérification est effectuée en présence d'un agent de condensation tel qu'un carbodiimide comme le dicyclohexylcarbodiimide ou un carbonate réactif comme le dipyridyl-2 carbonate et d'un agent d'activation tel qu'une dialkylaminopyridine comme la diméthylamino-4 pyridine en opérant dans un solvant organique tel que le benzène, le toluène, les xylènes, l'éthylbenzène, l'isopropylbenzène ou le chlorobenzène à une température comprise entre 60 et 90°C.

- 15 Il est particulièrement avantageux d'utiliser un excès molaire d'acide de formule (II) par rapport au dérivé du taxane de formule (III), l'agent de condensation étant utilisé en quantité stoechiométrique par rapport à l'acide de formule (II) et l'agent d'activation étant utilisé en quantité stoechiométrique par rapport au dérivé du taxane de formule (III).

- 20 Le produit de formule générale (IV) dans laquelle R₁ est défini comme précédemment et R₂ représente un radical trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyle peut être obtenu par estérification d'un dérivé du taxane de formule générale (III) dans laquelle R₁ est défini comme précédemment et R₂ représente un radical trialkylsilyle, suivi du remplacement du radical trialkylsilyle par un radical trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyle en passant intermédiairement par le produit de formule générale :



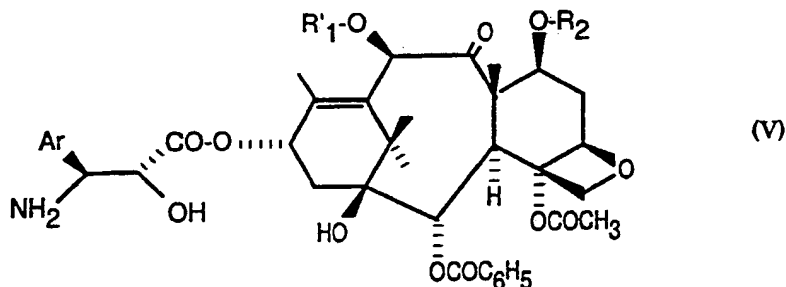
dans laquelle Ar, R₁, R₆ et R₇ sont définis comme précédemment.

L'estérification peut être effectuée dans les conditions décrites précédemment.

5 Le produit de formule générale (IVa) peut être obtenu en traitant l'ester de formule générale (IV) dans laquelle R₂ représente un radical trialkylsilyle dont chaque partie alkyle contient 1 à 4 atomes de carbone par l'acide chlorhydrique gazeux dans un alcool tel que l'éthanol.

10 Le produit de formule générale (IV) dans laquelle R₂ représente un radical trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyle peut être obtenu en traitant le produit de formule générale (IVa) par le chloroformiate de trichloro-2,2,2 éthyle en opérant dans un solvant organique basique tel que la pyridine.

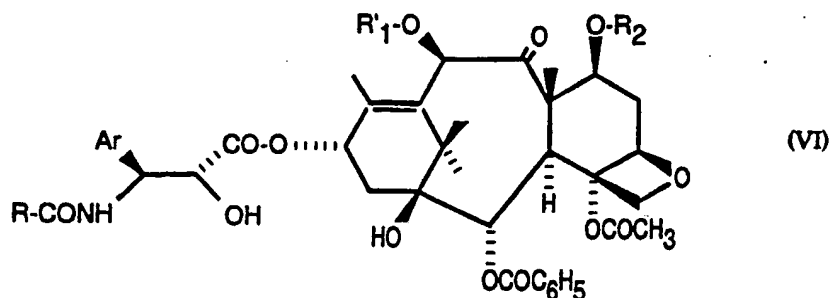
2) le produit de formule générale (IV) dans laquelle R₂ représente un radical trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyle est traité par un acide minéral ou organique éventuellement dans un alcool dans des conditions qui sont sans effet sur les groupements protecteurs R₁ et R₂ de façon à obtenir le produit de formule générale :



dans laquelle Ar et R₁ sont définis comme précédemment et R₂ représente un radical trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyle.

20 Généralement, on utilise l'acide formique éventuellement dans un alcool tel que l'éthanol ou l'acide chlorhydrique gazeux dans un alcool tel que l'éthanol,

3) le produit de formule générale (V) est traité par un composé qui permet d'introduire, sur la fonction amino, un radical t.butoxycarbonyle ou benzoyle pour obtenir le produit de formule :



dans laquelle Ar, R et R'₁ sont définis comme précédemment et R₂ représente un radical trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyle.

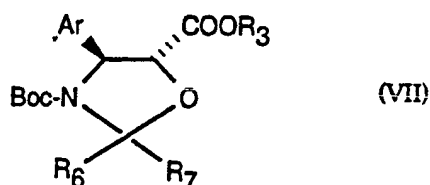
Généralement on fait réagir le dicarbonate de di-tert.butyle ou le chlorure de benzoyle sur le produit de formule générale (VI) en opérant dans un solvant organique tel que le chlorure de méthylène en présence d'une base minérale telle que le bicarbonate de sodium ou d'une base organique telle qu'une amine tertiaire comme la triéthylamine,

4) le produit de formule générale (VI) est transformé en produit de formule générale (I) par remplacement des groupements trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyle représentés par R'₁ et R₂ par des atomes d'hydrogène sans toucher au reste de la molécule.

Généralement le produit de formule générale (VI) est traité par le zinc en présence d'acide acétique à une température comprise entre 30 et 60°C ou au moyen d'un acide minéral ou organique tel que l'acide chlorhydrique ou l'acide acétique en solution dans un alcool aliphatique contenant 1 à 3 atomes de carbone en présence de zinc.

Le produit de formule générale (III) peut être préparé dans les conditions décrites dans le brevet européen EP 0 336 841.

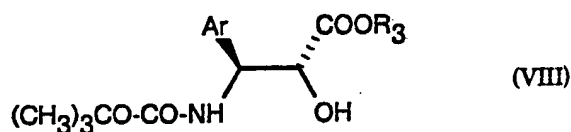
L'acide de formule générale (II) peut être obtenu par saponification en milieu basique de l'ester de formule générale :



dans laquelle Ar, R₆ et R₇ sont définis comme précédemment et R₃ représente un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical phényle.

Généralement, la saponification est effectuée au moyen d'une base minérale telle qu'un hydroxyde de métal alcalin (lithium, sodium, potassium), un carbonate ou bicarbonate de métal alcalin (bicarbonate de sodium, carbonate ou bicarbonate de potassium) en milieu hydro-alcoolique tel qu'un mélange méthanol-eau, à une température comprise entre 10 et 40°C, de préférence voisine de 20°C.

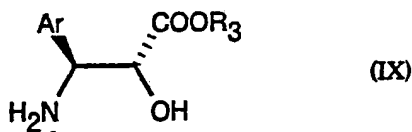
L'ester de formule générale (VII) peut être obtenu par action d'un méthoxy alcène éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux aryles (méthoxy-2 propène), d'un gem-diméthoxy alcane éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux aryles (diméthoxy-2,2 propane) ou un gem-diméthoxycycloalcane contenant 4 à 7 atomes de carbone sur un dérivé de la phénylisosérine de formule générale :



dans laquelle Ar et R₃ sont définis comme précédemment sous forme racémique ou, de préférence, sous forme 2R,3S.

Généralement, la réaction du méthoxy alcène ou du gem-diméthoxy alcane ou du gem-diméthoxycycloalcane avec le produit de formule générale (VIII) est effectuée en opérant dans un solvant organique inerte en présence d'un acide fort tel que l'acide p.toluènesulfonique à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du mélange réactionnel. Les solvants qui conviennent particulièrement bien sont choisis parmi les hydrocarbures aromatiques (benzène, toluène, xylène).

Le produit de formule générale (VIII) peut être obtenu par acylation d'un dérivé de la β-phénylisosérine de formule générale :

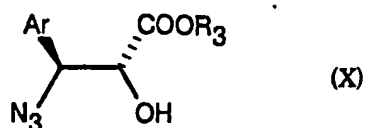


dans laquelle Ar et R₃ sont définis comme précédemment.

La réaction est généralement mise en oeuvre en faisant réagir le dicarbonate de di-tert.butyle en opérant dans un solvant organique inerte tel qu'un ester comme l'acétate de méthyle ou d'éthyle à une température comprise entre 0 et 40°C, de préférence voisine de 20°C.

Le dérivé de la β-phénylisosérine de formule générale (IX) peut être

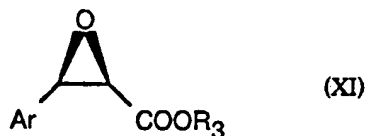
obtenu par réduction d'un hydroxy-azoture de formule générale :



dans laquelle Ar et R₃ sont définis comme précédemment.

Généralement la réduction est effectuée au moyen d'hydrogène en présence d'un catalyseur tel que le palladium sur charbon en opérant dans un solvant organique inerte tel que l'acétate d'éthyle. On opère de préférence à une température comprise entre 0 et 50°C. Il est avantageux d'effectuer l'hydrogénation sous une pression comprise entre 1 et 5 bars.

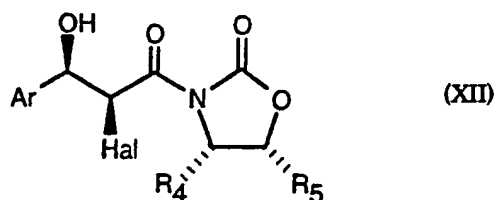
Le produit de formule générale (X) peut être obtenu par action d'un azoture de métal alcalin tel que l'azoture de sodium sur un ester de l'acide β-phénylglycidique de formule générale :



dans laquelle Ar et R₃ sont définis comme précédemment.

Généralement, on opère dans un mélange hydroorganique tel qu'un mélange eau-tétrahydrofurane à la température de reflux du mélange réactionnel.

L'ester de formule générale (XI) peut être obtenu par déhydrohalogénéation d'un produit de formule générale :



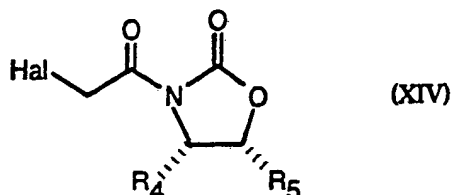
dans laquelle Ar est défini comme précédemment, Hal représente un atome d'halogène, de préférence un atome de brome et R₄ et R₅, identiques ou différents, représentent un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou phényle.

Généralement, on opère en présence d'un excès d'un alcoolate de métal alcalin, éventuellement préparé in situ, dans un solvant organique inerte tel que le tétrahydrofurane à une température comprise entre -80°C et +25°C.

Le produit de formule générale (XII) peut être obtenu par action d'un aldéhyde de formule générale :



dans laquelle Ar est défini comme précédemment sur un halogénure de formule générale :

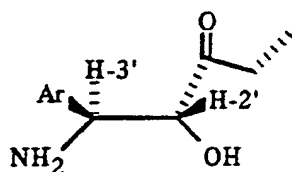


dans laquelle Hal, R₄ et R₅ sont définis comme précédemment, préalablement anionisé.

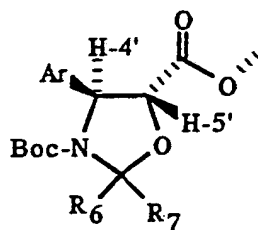
Généralement, on opère dans un solvant organique inerte choisi parmi les éthers (éther éthylique) et les hydrocarbures aliphatiques halogénés (chlorure de méthylène) à une température comprise entre -80°C et 25°C, en présence d'une amine tertiaire (triéthylamine) et d'un agent d'énolisation (triflate de di-n-butyl-bore).

Le produit de formule générale (XIV) peut être obtenu par action d'un halogénure d'un acide halogénoacétique, de préférence, le bromure de l'acide bromoacétique sur l'oxazolidinone correspondante.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton sont effectués dans la chloroforme deutérée. Selon la nature de la chaîne latérale, la numérotation des atomes est la suivante :



Chaîne linéaire



Chaîne cyclique

Les abréviations utilisées ont les significations suivantes :

s = singulet

d = doublet

dd = doublet de doublet

t = triplet

q = quadruplet

m = massif

Les exemples suivants illustrent la présente invention.

EXEMPLE 1

Une solution de 0,5 g de tert-butoxycarbonylamino-3 (méthyl-4 phényl)-3 hydroxy-2 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1
5 oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7 β ,10 β taxène-11 yle-13 α dans un mélange de 10 cm³ de méthanol et de 10 cm³ d'acide acétique est chauffée sous agitation et sous atmosphère d'argon jusqu'à une température voisine de 60°C puis additionnée de 1 g de zinc en poudre. Le mélange réactionnel est ensuite agité pendant 30 minutes à 60°C puis refroidi à une température voisine de 20°C et filtré
10 sur verre fritté garni de célite. Le verre fritté est lavé par 3 fois 10 cm³ de dichlorométhane et les filtrats sont réunis puis concentrés à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C.

Le résidu est additionné de 20 cm³ d'eau distillée et le solide cristallisé est séparé par filtration, lavé par 4 fois 5 cm³ d'eau distillée et séché sous pression
15 réduite (0,27 kPa) à 20°C pendant 16 heures. On obtient 0,25 g d'une meringue blanche que l'on purifie par chromatographie sur 40 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 2 cm de diamètre [éluant : dichlorométhane-méthanol (97-3 en volumes)] en recueillant des fractions de 20 cm³. Les fractions 5 à 12 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (0,27 kPa) à 40°C pendant
20 16 heures. On obtient ainsi 0,2 g de tert-butoxycarbonylamino-3 (méthyl-4 phényl)-3 hydroxy-2 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 trihydroxy-1,7 β ,10 β oxo-9 taxène-11 yle-13 α sous forme d'une meringue blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

- pouvoir rotatoire : $[\alpha]_D^{20} = -32^\circ$ (c = 0,1 ; méthanol)
- 25 - spectre de RMN (250 MHz ; CDCl₃)
 δ (ppm) : 1,14 (s, 3H : -CH₃ 16 ou 17) ; 1,24 (s, 3H : -CH₃ 16 ou 17) ; 1,35 (s, 9H : -C(CH₃)₃) ; 1,7 (s, 1H : -OH 1) ; 1,77 (s, 3H : -CH₃ 19) ; 1,85 (m, 1H : -(CH)-H 6) ; 1,87 (s, 3H : -CH₃ 18) ; 2,26 (m, 2H : -CH₂- 14) ; 2,33 (s, 3H : -COCH₃) ; 2,4 (s, 3H : CH₃-C₆H₄) ; 2,6 (ddd, 1H, J=6,5, 9,5 et 15 Hz : -(CH)-H
30 6) ; 3,38 (d, 1H, J=5,5 Hz : -OH 2') ; 3,92 (d, 1H, J=7 Hz : -H 3) ; 4,18 (d, 1H, J=8 Hz : -(CH)-H 20) ; 4,22 (m, 2H : -H 7 et -OH 10) ; 4,33 (d, 1H, J=8 Hz : -(CH)-H 20) ; 4,6 (m, 1H : -H 2') ; 4,96 (dd, 1H, J=1,5 et 9,5 Hz : -H 5) ; 5,22 (s, 1H : -H 10) ; 5,22 (m, 1H : -H 3') ; 5,4 (d, 1H, J=9 Hz : -NHCO-) ; 5,68 (d, 1H, J=7 Hz : -H 2) ; 6,2 (t, 1H, J=9 Hz : -H 13) ; 7,23 (AB, 4H, J_{AB}=8 Hz : CH₃-C₆H₄) ; 7,5 [t,

2H, J=7,5 Hz : -OCOC₆H₅(-H 3 et -H 5)] ; 7,62 [tt, 1H, J=1 et 7,5 Hz : -OCOC₆H₅(-H 4)] ; 8,12 [d, 2H, J=7,5 Hz : -OCOC₆H₅(-H 2 et -H 6)].

Le tert-butoxycarbonylamino-3 (méthyl-4 phényl)-3 hydroxy-2 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 oxo-9 bis-
5 (trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7 β ,10 β taxène-11 yle-13 α peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 0,45 g d'amino-3 hydroxy-2 (méthyl-4 phényl)-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 oxo-9 bis-
(trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7 β ,10 β taxène-11 yle-13 α dans 5 cm³ de
10 dichlorométhane, maintenue sous atmosphère d'argon, on ajoute 0,037 g d'hydrogénocarbonate de sodium puis goutte à goutte, à une température voisine de 20°C, une solution de 0,108 g de dicarbonate de di.tert-butyle dans 5 cm³ de dichlorométhane. La solution obtenue est agitée pendant 24 heures à une température voisine de 20°C puis additionnée d'un mélange de 15 cm³ d'eau distillée et de 20 cm³ de
15 dichlorométhane. La phase aqueuse est séparée par décantation puis réextraite par 20 cm³ de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 0,5 g de tert-butoxycarbonylamino-3 (méthyl-4 phényl)-3 hydroxy-2 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1
20 oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7 β ,10 β taxène-11 yle-13 α sous forme d'une meringue blanche.

L'amino-3 hydroxy-2 (méthyl-4 phényl)-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7 β ,10 β taxène-11 yle-13 α peut être préparé de la manière suivante :

25 Une solution de 0,6 g de tert-butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 (méthyl-4 phényl)-4 oxazolidinecarboxylate-5-(4S,5R) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7 β ,10 β taxène-11 yle-13 α dans 6 cm³ d'acide formique est agitée pendant 4 heures à une température voisine de 20°C puis concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. Le
30 résidu est additionné de 40 cm³ de toluène puis la solution obtenue est concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. La même opération est répétée avec 40 cm³ de toluène. La meringue obtenue est dissoute dans 50 cm³ de dichlorométhane et la solution obtenue est additionnée de 25 cm³ d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase aqueuse est séparée par décantation et
35 réextraite par 25 cm³ de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies,

séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient 0,65 g d'une meringue blanche que l'on purifie par chromatographie sur 40 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 2 cm de diamètre [éluant : dichlorométhane-méthanol (98-2 en volumes)] en recueillant des fractions de 20 cm³. Les fractions 5 à 9 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 0,45 g d'amino-3 hydroxy-2 (méthyl-4 phényl)-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7 β ,10 β taxène-11 yle-13 α sous forme d'une meringue blanche.

10 Le tert-butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 (méthyl-4 phényl)-4 oxazolidine-carboxylate-5-(4S,5R) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7 β ,10 β taxène-11 yle-13 α peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 0,4 g d'acide tert-butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 (méthyl-4 phényl)-4 oxazolidinecarboxylique-5-(4S,5R) dans 10 cm³ de toluène on ajoute 0,247 g de N,N'-dicyclohexylcarbodiimide, 0,675 g d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 dihydroxy-1,13 α oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7 β ,10 β taxène-11 et 0,046 g de diméthylamino-4 pyridine. Le milieu réactionnel est ensuite chauffé sous agitation pendant 3 heures à une température voisine de 80°C, puis refroidi à une température voisine de 20°C et additionné d'un mélange de 20 cm³ de dichlorométhane et de 25 cm³ d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase aqueuse est séparée par décantation puis réextraite par 15 cm³ de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, séchées sur du sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 50°C. On obtient 1,1 g d'une meringue jaune que l'on purifie par chromatographie sur 40 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 2 cm de diamètre [éluant : dichlorométhane-méthanol (98-2 en volumes)] en recueillant des fractions de 15 cm³. Les fractions 3 à 6 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 0,6 g de tert-butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 (méthyl-4 phényl)-4 oxazolidine-carboxylate-5-(4S,5R) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7 β ,10 β taxène-11 yle-13 α sous forme d'une meringue blanche.

L'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 dihydroxy-1,13 α oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7 β ,10 β taxène-11 peut être préparé selon la

méthode décrite dans le brevet européen EP 0 336 841.

L'acide tert-butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 (méthyl-4 phényl)-4 oxazolidinecarboxylique-5-(4S,5R) peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 0,54 g de tert-butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 (méthyl-4 phényl)-4 oxazolidinecarboxylate-5-(4S,5R) d'éthyle dans 10 cm³ d'éthanol, on ajoute à une température voisine de 25°C, une solution de 0,19 g d'hydrate d'hydroxyde de lithium dans 3 cm³ d'eau distillée. Le milieu réactionnel est agité pendant 20 minutes à une température voisine de 25°C puis concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est dissous dans 3,5 cm³ d'eau distillée puis extrait par 2 fois 1 cm³ d'oxyde de diisopropyle. La phase aqueuse est ensuite acidifiée à un pH voisin de 1 par 5 cm³ d'une solution aqueuse 1N d'acide chlorhydrique, puis extraite par 3 fois 4 cm³ de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 0,43 g d'acide tert-butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 (méthyl-4 phényl)-4 oxazolidinecarboxylique-5-(4S,5R) sous forme d'une huile orange.

Le tert-butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 (méthyl-4 phényl)-4 oxazolidinecarboxylate-5-(4S,5R) d'éthyle peut être préparé de la manière suivante :

Une solution de 0,63 g de tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 (méthyl-4 phényl)-3 propionate-(2R,3S) d'éthyle, de 0,2 cm³ de méthoxy-2 propène et de 3,4 mg de p-toluène sulfonate de pyridinium dans 18 cm³ de toluène est agitée pendant 2 heures 30 minutes à une température voisine de 20°C. Le mélange réactionnel est chauffé jusqu'à l'ébullition et le distillat est recueilli dans un récipient gradué tandis que l'on additionne, goutte à goutte, une solution de 1,25 cm³ de méthoxy-2 propène dans 15 cm³ de toluène au milieu réactionnel de manière à maintenir constant le volume de ce milieu. Après 15 minutes de distillation, on ajoute 3,4 mg de p-toluènesulfonate de pyridinium puis la distillation est poursuivie pendant 15 minutes. Le volume de distillat recueilli est alors de 20 cm³. Le milieu réactionnel est refroidi à une température voisine de 20°C, on ajoute ensuite 2 cm³ d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase aqueuse est décantée, puis extraite par 2 fois 5 cm³ de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite (2,3 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 0,54 g de tert-butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 (méthyl-4 phényl)-4 oxazolidinecar-

boxylate-5-(4S,5R) d'éthyle sous forme d'une huile jaune.

Le tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 (méthyl-4 phényl)-3 propionate-(2R,3S) d'éthyle peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 0,8 g d' amino-3 hydroxy-2 (méthyl-4 phényl)-3 propionate-(2R,3S) d'éthyle dans 12 cm³ de dichlorométhane, maintenue sous atmosphère d'argon, on ajoute 0,33 g d'hydrogénocarbonate de sodium puis goutte à goutte, à une température voisine de 20°C, une solution de 0,94 g de dicarbonate de di.tert-butyle dans 4 cm³ de dichlorométhane. La solution obtenue est agitée pendant 2 heures 30 minutes à une température voisine de 20°C puis additionnée de 20 cm³ d'eau distillée. La phase aqueuse est séparée par décantation puis réextraite par 20 cm³ de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi après cristallisation dans le cyclohexane 0,65 g de tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 (méthyl-4 phényl)-3 propionate-(2R,3S) d'éthyle fondant à 130°C.

L' amino-3 hydroxy-2 (méthyl-4 phényl)-3 propionate-(2R,3S) d'éthyle peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 1,15 g d'azido-3 hydroxy-2 (méthyl-4 phényl)-3 propionate-(2R,3S) d'éthyle dans 35 cm³ d'acétate d'éthyle on ajoute 0,115 g de palladium à 10 % sur poudre de carbone. Le mélange réactionnel est agité sous une pression de 120 kPa d'hydrogène et à une température voisine de 22°C pendant 8 heures puis filtré sur verre fritté garni de célite. Le verre fritté est lavé par 5 cm³ d'acétate d'éthyle et les filtrats sont réunis puis concentrés à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 0,83 g d' amino-3 hydroxy-2 (méthyl-4 phényl)-3 propionate-(2R,3S) d'éthyle sous forme d'une pâte jaune pâle.

L'azido-3 hydroxy-2 (méthyl-4 phényl)-3 propionate-(2R,3S) d'éthyle peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 2,2 g de (méthyl-4 phényl)-3 oxirannecarboxylate-2-(2R,3R) d'éthyle dans 60 cm³ d'éthanol on ajoute 1,04 g d'azoture de sodium et 0,86 g de chlorure d'ammonium. Le mélange réactionnel est agité à reflux pendant 5 heures 30 minutes puis refroidi à une température voisine de 20°C et additionné d'un mélange de 50 cm³ d'acétate d'éthyle et de 50 cm³ d'eau distillée. La phase aqueuse est séparée par décantation et réextraite par 50 cm³ d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis

concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient 2,4 g d'une huile orange que l'on purifie par chromatographie sur 80 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 2 cm de diamètre [éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle (90-10 en volumes)] en recueillant des fractions de 50 cm³. Les fractions 8 à 16 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 1,55 g d'azido-3 hydroxy-2 (méthyl-4 phényl)-3 propionate-(2R,3S) d'éthyle sous forme d'une huile orange.

Le (méthyl-4 phényl)-3 oxirannecarboxylate-(2R,3R) d'éthyle peut être préparé de la manière suivante :

10 A une solution, refroidie à une température voisine de -75°C, de 2,3 cm³ d'éthanol dans 40 cm³ de tétrahydrofurane on ajoute en maintenant la température à -75°C, 25 cm³ d'une solution 1,6M de n-butyllithium dans l'hexane puis, goutte à goutte, une solution de 8,36 g de [bromo-2 hydroxy-3 (méthyl-4 phényl)-3 oxo-1 propyl]-3-(2S,3R) méthyl-4 phényl-5 oxazolidinone-2-(4S,5R) dans 120 cm³ de
15 tétrahydrofurane. Le milieu réactionnel est réchauffé jusqu'à une température voisine de 0°C puis maintenu à 0°C pendant 1 heure et refroidi à nouveau à une température voisine de -75°C. On ajoute ensuite en maintenant la température à -75°C, une solution de 5,04 g d'acide citrique dans 28 cm³ de tétrahydrofurane. Le milieu réactionnel est réchauffé jusqu'à une température voisine de 15°C puis maintenu à
20 15°C pendant 1 heure et additionné d'un mélange de 40 cm³ d'eau distillée et de 200 cm³ d'éther diéthylique. La phase aqueuse est séparée par décantation et réextraite par 2 fois 50 cm³ d'éther diéthylique. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient 5,3 g d'une huile orange que l'on purifie par
25 chromatographie sur 200 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 2 cm de diamètre [éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle (90-10 en volumes)] en recueillant des fractions de 50 cm³. Les fractions 10 à 20 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi après cristallisation dans l'oxyde de diisopropyle 2,2 g de
30 (méthyl-4 phényl)-3 oxirannecarboxylate-2-(2R,3R) d'éthyle fondant à 66°C.

Le [bromo-2 hydroxy-3 (méthyl-4 phényl)-3 oxo-1 propyl]-3-(2S,3R) méthyl-4 phényl-5 oxazolidinone-2-(4S,5R) peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 35,8 g de (bromo-2 oxo-1 éthyl)-3 méthyl-4 phényl-5 oxazolidinone-2-(4S,5R) dans 300 cm³ d'éther diéthylique anhydre, on ajoute à une
35 température voisine de 20°C, 23,4 cm³ de triéthylamine puis, goutte à goutte,

135 cm³ d'une solution 1M de triflate de di-n-butylbore dans le dichlorométhane. Le milieu réactionnel est refroidi à une température voisine de -75°C puis on ajoute en maintenant la température à -75°C, 10,64 cm³ de méthyl-4 benzaldéhyde et réchauffe le milieu réactionnel jusqu'à une température voisine de 20°C et le maintient à 20°C pendant 18 heures. On ajoute ensuite 100 cm³ d'une solution saturée d'hydrogénosulfate de sodium et sépare la phase aqueuse par décantation et la réextrait par 2 fois 100 cm³ d'éther diéthylique. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient 69 g d'une huile brune que l'on purifie par chromatographie sur 2000 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 5 cm de diamètre [éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle (70-30 en volumes)] en recueillant des fractions de 200 cm³. Les fractions 16 à 24 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi après cristallisation dans l'oxyde de diisopropyle 17 g de [bromo-2 hydroxy-3 (méthyl-4 phényl)-3 oxo-1 propyl]-3-(2S,3R) méthyl-4 phényl-5 oxazolidinone-2-(4S,5R) fondant à 139°C.

La (bromo-2 oxo-1 éthyl)-3 méthyl-4 phényl-5 oxazolidinone-2-(4S,5R) peut être préparée de la manière suivante :

A une solution, refroidie à une température voisine de -75°C, de 106,2 g de méthyl-4 phényl-5 oxazolidinone-2-(4S,5R) dans 1080 cm³ de tétrahydrofur anhydre on ajoute en maintenant la température à -75°C, 375 cm³ d'une solution 1,6M de n-butyllithium dans l'hexane puis, goutte à goutte, 62,6 cm³ de bromure de bromacétyle. Le milieu réactionnel est agité à une température voisine de -70°C pendant 1 heure 30 minutes puis il est réchauffé jusqu'à une température voisine de -10°C et additionné de 600 cm³ d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. La phase aqueuse est séparée par décantation et réextraite par 500 cm³ d'éther diéthylique. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient 201 g d'une huile jaune que l'on purifie par chromatographie sur 4000 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 10 cm de diamètre [éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle (66-33 en volumes)] en recueillant des fractions de 500 cm³. Les fractions 4 à 13 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 139,5 g de (bromo-2 oxo-1 éthyl)-3 méthyl-4 phényl-5 oxazolidinone-2-(4S,5R) sous forme d'une huile jaune pâle.

EXEMPLE 2

- En opérant comme dans l'exemple 1, mais à partir de tert-butoxycarbonyl-amino-3 (fluoro-3 phényl)-3 hydroxy-2 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2α époxy-5β,20 hydroxy-1 oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7β,10β taxène-11 yle-13α, on obtient 0,14 g de tert-butoxycarbonylamino-3
- 5 (fluoro-3 phényl)-3 hydroxy-2 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2α époxy-5β,20 trihydroxy-1,7β,10β oxo-9 taxène-11 yle-13α, sous forme d'une meringue blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :
- pouvoir rotatoire : $[\alpha]^{20}_D = -34^\circ\text{C}$ (c = 0,59 ; méthanol)
 - 10 - spectre de RMN (300 MHz ; CDCl_3)
- δ (ppm) : 1,15 (s, 3H : $-\text{CH}_3$ 16 ou 17) ; 1,25 (s, 3H : $-\text{CH}_3$ 16 ou 17) ; 1,36 (s, 9H : $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 1,77 (s, 3H : $-\text{CH}_3$ 19) ; 1,87 (s et m, 4H : respectivement $-\text{CH}_3$ 18 et $-(\text{CH})-\text{H}$ 6) ; 2,27 (d, 2H, J=9 Hz : $-\text{CH}_2-$ 14) ; 2,38 (s, 3H : $-\text{COCH}_3$) ; 2,6
- (m, 1H : $-(\text{CH})-\text{H}$ 6) ; 3,42 (m, 1H : $-\text{OH}$ 2') ; 3,92 (d, 1H, J=7 Hz : $-\text{H}$ 3) ; 4,23
- 15 (dd, 1H, J=7 et 12 Hz : $-\text{H}$ 7) ; 4,26 (AB, 2H, $J_{AB}=8$ Hz : $-\text{CH}_2-$ 20) ; 4,61 (s, 1H : $-\text{H}$ 2') ; 4,95 (d, 1H, J=9 Hz : $-\text{H}$ 5) ; 5,22 (s, 1H : $-\text{H}$ 10) ; 5,26 et 5,43 (d et d, 1H chacun, J=9,5 Hz : $-\text{CH}-\text{NHCO}-$) ; 5,69 (d, 1H, J=7 Hz : $-\text{H}$ 2) ; 6,24 (t, 1H, J=9 Hz : $-\text{H}$ 13) ; 7 à 7,4 (m, 4H : $\text{F}-\text{C}_6\text{H}_4$) ; 7,5 [t, 2H, J=7,5 Hz : $-\text{OCOC}_6\text{H}_5$ ($-\text{H}$ 3 et $-\text{H}$ 5)] ; 7,62 [t, 1H, J=8 Hz : $-\text{OCOC}_6\text{H}_5$ ($-\text{H}$ 4)] ; 8,10 [d, 2H, J=8 Hz : $-\text{OCOC}_6\text{H}_5$ ($-\text{H}$ 2 et $-\text{H}$ 6)]
- 20

En opérant comme dans l'exemple 1, à partir de matières premières convenables, sont préparés les intermédiaires suivants :

- le tert-butoxycarbonylamino-3 (fluoro-3 phényl)-3 hydroxy-2 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2α époxy-5β,20 hydroxy-1 oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7β,10β taxène-11 yle-13α sous forme d'une meringue
- 25 blanche.
- l'amino-3 hydroxy-2 (fluoro-3 phényl)-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2α époxy-5β,20 hydroxy-1 oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7β,10β taxène-11 yle-13α sous forme de cristaux blancs fondant à 140°C .
- 30 - le tert-butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 (fluoro-3 phényl)-4 oxazolidinecarboxylate-5-(4S,5R) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2α époxy-5β,20 hydroxy-1 oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7β,10β taxène-11 yle-13α sous forme d'une huile jaune.
- l'acide tert-butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 (fluoro-3 phényl)-4 oxazolidinecar-

boxylique-5-(4S,5R) sous forme d'une meringue jaune.

- le tert-butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 (fluoro-3 phényl)-4 oxazolidinecarboxylate-5-(4S,5R) d'éthyle sous forme d'une huile jaune.

- le tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 (fluoro-3 phényl)-3 propionate-(2R,3S) d'éthyle sous forme de cristaux blancs fondant à 112°C.

- l'amino-3 hydroxy-2 (fluoro-3 phényl)-3 propionate-(2R,3S) d'éthyle sous forme de cristaux blancs fondant à 80°C.

- l'azido-3 hydroxy-2 (fluoro-3 phényl)-3 propionate-(2R,3S) d'éthyle sous forme d'une huile jaune.

10 - le (fluoro-3 phényl)-3 oxirannecarboxylate-2-(2R,3R) d'éthyle sous forme d'une huile jaune.

- le [bromo-2 hydroxy-3 (fluoro-3 phényl)-3 oxo-1 propyl]-3-(2S,3R) méthyl-4 phényl-5 oxazolidinone-2-(4S,5R) sous forme de cristaux blancs fondant à 145°C.

EXEMPLE 3

15 En opérant comme dans l'exemple 1, mais à partir de tert-butoxycarbonylamino-3 (fluoro-2 phényl)-3 hydroxy-2 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2α époxy-5β,20 hydroxy-1 oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7β,10β taxène-11 yle-13α, on obtient 0,17 g de tert-butoxycarbonylamino-3 (fluoro-2 phényl)-3 hydroxy-2 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2α

20 époxy-5β,20 trihydroxy-1,7β,10β oxo-9 taxène-11 yle-13α sous forme d'une meringue blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

- pouvoir rotatoire : $[\alpha]_D^{20} = -42^\circ$ (c = 0,58 ; méthanol)

- spectre de RMN (400 MHz ; CDCl₃)

δ (ppm) : 1,14 (s, 3H : -CH₃ 16 ou 17) ; 1,25 (s, 3H : -CH₃ 16 ou 17) ; 1,32 (s, 9H : -C(CH₃)₃) ; 1,76 (s, 3H : -CH₃ 19) ; 1,86 (m, 1H : -(CH)-H 6) ; 1,93 (s, 3H : -CH₃ 18) ; 2,22 (dd, 1H, J=9 et 16 Hz : -(CH)-H 14) ; 2,37 (dd, 1H, J=9 et 16 Hz : -(CH)-H 14) ; 2,45 (s, 3H : -COCH₃) ; 2,6 (m, 1H : -(CH)-H 6) ; 3,35 (s, 1H : -OH 2') ; 3,94 (d, 1H, J=7 Hz : -H 3) ; 4,26 (AB, 2H, J_{AB}=9 Hz : -CH₂- 20) ; 4,28 (dd, 1H, J=7 et 12 Hz : -H 7) ; 4,62 (m, 1H : -H 2') ; 4,98 (d, 1H, J=9 Hz : -H 5) ; 5,23 (s, 1H : -H 10) ; 5,45 et 5,58 (d et d, 1H chacun, J=10 Hz : -CH-NHCO-) ; 5,7 (d, 1H, J=7 Hz : -H 2) ; 6,28 (t, 1H, J=9 Hz : -H 13) ; 7,06 à 7,4 (m, 4H : F-C₆H₄) ; 7,5 [t, 2H, J=8 Hz : -OCOC₆H₅ (-H 3 et -H 5)] ; 7,61 [t, 1H, J=8 Hz : -OCOC₆H₅ (-H 4)] ; 8,13 [d, 2H, J=8 Hz : -OCOC₆H₅ (-H 2 et -H 6)].

En opérant comme dans l'exemple 1, mais à partir de matières premières convenables, sont préparés les intermédiaires suivants :

- le tert-butoxycarbonylamino-3 (fluoro-2 phényl)-3 hydroxy-2 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7 β ,10 β taxène-11 yle-13 α sous forme d'une meringue blanche.
- l'amino-3 hydroxy-2 (fluoro-2 phényl)-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7 β ,10 β taxène-11 yle-13 α sous forme d'une meringue blanche.
- le tert-butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 (fluoro-2 phényl)-4 oxazolidinecarboxylate-5-(4S,5R) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7 β ,10 β taxène-11 yle-13 α sous forme d'une meringue blanche.
- l'acide tert-butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 (fluoro-2 phényl)-4 oxazolidinecarboxylique-5-(4S,5R) sous forme de cristaux blancs fondant à 164°C.
- le tert-butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 (fluoro-2 phényl)-4 oxazolidinecarboxylate-5-(4S,5R) d'éthyle sous forme d'une huile jaune.
- le tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 (fluoro-2 phényl)-3 propionate-(2R,3S) d'éthyle sous forme de cristaux blancs fondant à 99°C.
- l'amino-3 hydroxy-2 (fluoro-2 phényl)-3 propionate-(2R,3S) d'éthyle sous forme de cristaux blancs fondant à 73°C.
- l'azido-3 hydroxy-2 (fluoro-2 phényl)-3 propionate-(2R,3S) d'éthyle sous forme d'une huile jaune.
- le (fluoro-2 phényl)-3 oxirannecarboxylate-2-(2R,3R) d'éthyle sous forme d'une huile jaune.
- la [bromo-2 hydroxy-3 (fluoro-2 phényl)-3 oxo-1 propyl]-3-(2S,3R) méthyl-4 phényl-5 oxazolidinone-2-(4S,5R) sous forme d'une meringue jaune.

EXEMPLE 4

- En opérant comme dans l'exemple 1, mais à partir de tert-butoxycarbonylamino-3 (chloro-4 phényl)-3 hydroxy-2 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7 β ,10 β taxène-11 yle-13 α , on obtient 0,35 g de tert-butoxycarbonylamino-3 (chloro-4 phényl)-3 hydroxy-2 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 trihydroxy-1,7 β ,10 β oxo-9 taxène-11 yle-13 α sous forme d'une meringue blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

- pouvoir rotatoire : $[\alpha]_D^{20} = -27^\circ$ ($c = 0,97$; méthanol)

- spectre de RMN (400 MHz ; $CDCl_3$)

δ (ppm) : 1,15 (s, 3H : $-CH_3$ 16 ou 17) ; 1,25 (s, 3H : $-CH_3$ 16 ou 17) ; 1,35 (s, 9H : $-C(CH_3)_3$) ; 1,77 (s, 3H : $-CH_3$ 19) ; 1,9 (m, 1H : $-(CH)-H$ 6 et s, 3H : $-CH_3$ 18) ; 2,3 (d, 2H, $J=8,5$ Hz : $-CH_2$ 14) ; 2,39 (s, 3H : $-COCH_3$) ; 2,6 (m, 1H : $-(CH)-H$ 6) ; 3,48 (s, 1H : $-OH$ 2') ; 3,92 (d, 1H, $J=7$ Hz : $-H$ 3) ; 4,24 (dd, 1H, $J=7$ et 12 Hz : $-H$ 7) ; 4,26 (AB, 2H, $J_{AB}=9$ Hz : $-CH_2-$ 20) ; 4,61 (s, 1H : $-H$ 2') ; 4,96 (d, 1H, $J=9$ Hz : $-H$ 5) ; 5,24 (s, 1H : $-H$ 10) ; 5,26 (m, 1H : $-H$ 3') ; 5,43 (d, 1H, $J=9$ Hz : $-NHCO-$) ; 5,68 (d, 1H, $J=7$ Hz : $-H$ 2) ; 6,25 (t, 1H, $J=8,5$ Hz : $-H$ 13) ; 7,35 (m, 4H : $Cl-C_6H_4$) ; 7,5 [t, 2H, $J=8$ Hz : $-OCOC_6H_5$ ($-H$ 3 et $-H$ 5)] ; 7,62 [t, 1H, $J=8$ Hz : $-OCOC_6H_5$ ($-H$ 4)] ; 8,10 [d, 2H, $J=8$ Hz : $-OCOC_6H_5$ ($-H$ 2 et $-H$ 6)].

En opérant comme dans l'exemple 1, mais à partir de matières premières convenables, sont préparés les intermédiaires suivants :

- 15 - le tert-butoxycarbonylamino-3 (chloro-4 phényl)-3 hydroxy-2 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7 β ,10 β taxène-11 yle-13 α sous forme d'une meringue blanche.
- 20 - l'amino-3 hydroxy-2 (chloro-4 phényl)-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7 β ,10 β taxène-11 yle-13 α sous forme d'une meringue blanche.
- 25 - le tert-butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 (chloro-4 phényl)-4 oxazolidinecarboxylate-5-(4S,5R) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7 β ,10 β taxène-11 yle-13 α sous forme d'une meringue blanche.
- l'acide tert-butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 (chloro-4 phényl)-4 oxazolidinecarboxylique-5-(4S,5R) sous forme d'une huile incolore.
- le tert-butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 (chloro-4 phényl)-4 oxazolidinecarboxylate-5-(4S,5R) d'éthyle sous forme d'une huile jaune.
- 30 - le tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 (chloro-4 phényl)-3 propionate-(2R,3S) d'éthyle sous forme de cristaux crème fondant à $117^\circ C$.
- l'amino-3 hydroxy-2 (chloro-4 phényl)-3 propionate-(2R,3S) d'éthyle sous forme d'une huile brune.
- l'azido-3 hydroxy-2 (chloro-4 phényl)-3 propionate-(2R,3S) d'éthyle sous forme

d'une huile jaune.

- le (chloro-4 phényl)-3 oxirannecarboxylate-2-(2R,3R) d'éthyle sous forme d'une huile jaune.

5 - la [bromo-2 hydroxy-3 (chloro-4 phényl)-3 oxo-1 propyl]-3-(2S,3R) méthyl-4 phényl-5 oxazolidinone-2-(4S,5R) sous forme de cristaux blancs fondant à 140°C.

EXEMPLE 5

En opérant comme dans l'exemple 1, mais à partir du tert-butoxycarbonylamino-3 (méthoxy-4 phényl)-3 hydroxy-2 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2α époxi-5β,20 hydroxy-1 oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7β,10β taxène-11 yle-13α, on obtient 0,15 g de tert-butoxycarbonylamino-3 (méthoxy-4 phényl)-3 hydroxy-2 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2α époxi-5β,20 trihydroxy-1,7β,10β oxo-9 taxène-11 yle-13α sous forme d'une meringue blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

- pouvoir rotatoire : $[\alpha]_D^{20} = -32^\circ$ (c = 0,47 ; méthanol)
 15 - spectre de RMN (400 MHz ; CDCl₃)
 δ (ppm) : 1,15 (s, 3H : -CH₃ 16 ou 17) ; 1,25 (s, 3H : -CH₃ 16 ou 17) ; 1,38 (s, 9H : -C(CH₃)₃) ; 1,7 (m, 1H : -OH 1) ; 1,78 (s, 3H : -CH₃ 19) ; 1,88 (m, 1H : -(CH)-H 6 et s, 3H : -CH₃ 18) ; 2,28 (d, 2H, J=8,5 Hz : -CH₂ 14) ; 2,38 (s, 3H : -COCH₃) ; 2,6 (m, 1H : -(CH)-H 6) ; 3,4 (m, 1H : -OH 2') ; 3,8 (s, 3H : -C₆H₄-OCH₃) ; 3,92 (d, 1H, J=7 Hz : -H 3) ; 4,2 et 4,33 (2d, 1H chacun, J=9 : Hz : -CH₂ 20) ; 4,25 (m, 1H : -H 7) ; 4,1 à 4,4 (m étalé, 1H : -OH 10) ; 4,59 (m, 1H : -H 2') ; 4,95 (d, 1H, J=9 Hz : -H 5) ; 5,2 et 5,37 (2m, 1H chacun : -CH-NHCOO-) ; 5,22 (s, 1H : -H 10) ; 5,69 (d, 1H, J=7 Hz : -H 2) ; 6,22 (t, 1H, J=8,5 Hz : -H 13) ; 6,92 [d, 2H, J=8 Hz : -C₆H₄-OCH₃ (-H 3 et -H 5)] ; 7,31 [d, 2H, J=8 Hz : -C₆H₄-OCH₃ (-H 2 et -H 6)] ; 7,45 [t, 2H, J=8 Hz : -OCOC₆H₅ (-H 3 et -H 5)] ; 7,62 [t, 1H, J=8 Hz : -OCOC₆H₅ (-H 4)] ; 8,11 [d, 2H, J=8 Hz : -OCOC₆H₅ (-H 2 et -H 6)].
 25

En opérant comme dans l'exemple 1, mais à partir de matières premières convenables sont préparés les intermédiaires suivants :

30 - le tert-butoxycarbonylamino-3 (méthoxy-4 phényl)-3 hydroxy-2 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2α époxi-5β,20 hydroxy-1 oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7β,10β taxène-11 yle-13α sous forme d'une meringue blanche.

- l'acétoxy-3 hydroxy-2 (méthoxy-4 phényl)-3 hydroxy-2 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2α époxi-5β,20 hydroxy-1 oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy)

carbonyloxy-7 β ,10 β taxène-11 yle-13 α sous forme d'une meringue blanche.

- le tert-butoxycarbonylamino-3 diméthyl-2,2 (méthoxy-4 phényl)-4 oxazolidine-carboxylate-5-(4S,5R) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7 β ,10 β taxène-11 yle-13 α sous forme
- 5 d'une meringue blanche.
- l'acide tert-butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 (méthoxy-4 phényl)-4 oxazolidinecarboxylique-5-(4S,5R) sous forme d'une meringue blanche.
- le tert-butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 (méthoxy-4 phényl)-4 oxazolidinecarboxylate-5-(4S,5R) d'éthyle sous forme d'une huile jaune.
- 10 - le tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 (méthoxy-4 phényl)-3 propionate-(2R,3S) d'éthyle sous forme de cristaux blancs fondant à 135°C.
- l'amino-3 hydroxy-2 (méthoxy-4 phényl)-3 propionate-(2R,3S) d'éthyle sous forme d'une huile jaune.
- l'azido-3 hydroxy-2 (méthoxy-4 phényl)-3 propionate-(2R,3S) d'éthyle sous
- 15 forme d'une huile jaune.
- le (méthoxy-4 phényl)-3 oxirannecarboxylate-2-(2R,3R) d'éthyle sous forme d'une huile jaune.
- la [bromo-2 hydroxy-3 (méthoxy-4 phényl)-3 oxo-1 propyl]-3-(2S,3R) méthyl-4 phényl-5 oxazolidinone-2-(4S,5R) sous forme de cristaux blancs fondant à 130°C.

20 EXEMPLE 6

En opérant comme à l'exemple 1, mais à partir du tert-butoxycarbonylamino-3 (fluoro-4 phényl)-3 hydroxy-2 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7 β ,10 β taxène-11 yle-13 α , on obtient 0,086 g de tert-butoxycarbonylamino-3

25 (fluoro-4 phényl)-3 hydroxy-2 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 trihydroxy-1,7 β ,10 β oxo-9 taxène-11 yle-13 α sous forme d'une meringue blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

- pouvoir rotatoire : $[\alpha]^{20}_D = -35^\circ$ (c = 0,49 ; méthanol)
- spectre de RMN (250 MHz ; CDCl₃)
- 30 (δ ppm) : 1,14 (s, 3H : -CH₃ 16 ou 17) ; 1,25 (s, 3H : -CH₃ 16 ou 17) ; 1,35 (s, 9H : -C(CH₃)₃) ; 1,7 (m, 1H : -OH 1) ; 1,77 (s, 3H : -CH₃ 19) ; 1,87 (m, 1H : -(CH)-H 6) ; 1,87 (s, 3H : -CH₃ 18) ; 2,3 (d, 2H, J=9 Hz : -C-H₂ 14) ; 2,36 (s, 3H : -COCH₃) ; 2,6 (m, 1H : -(CH)-H 6) ; 3,43 (m, 1H : -OH 2') ; 3,93 (d, 1H, J=7 Hz : -H 3) ; 4,2 et 4,33 (AB, 2H, J_{A-B}=8 Hz : -CH₂ 20) ; 4,23 (m, 1H : -H 7) ; 4,6 (m,

1H : -H 2') ; 4,96 (dd, 1H, J=2 et 10,5 Hz : -H 5) ; 5,22 (s, 1H : -H 10) ; 5,25 (m, 1H : -H 3') ; 5,42 (d, 1H, J=10 Hz : -CH-NHCO-) ; 5,7 (dd, 1H, J=7 Hz : -H 2) ; 6,24 (t, 1H, J=9 Hz : -H 13) ; 7,09 [t, 2H, J=8,5 Hz : F-C₆H₄ (-H 3 et -H 5)] ; 7,38 [dd, 2H, J=8,5 Hz : F-C₆H₄ (-H 2 et -H 6)] ; 7,5 [t, 2H, J=8,5 Hz : -OCOC₆H₅ (-H 3 et -H 5)] ; 7,62 [t, 1H, J=8,5 Hz : -OCOC₆H₅ (-H 4)] ; 8,1 [d, 2H, J=8,5 Hz : -OCOC₆H₅ (-H 2 et -H 6)].

En opérant comme dans l'exemple 1, mais à partir de matières premières convenables, sont préparés les intermédiaires suivants :

- le tert-butoxycarbonylamino-3 (fluoro-4 phényl)-3 hydroxy-2 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2α époxy-5β,20 hydroxy-1 oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7β,10β taxène-11 yle-13α sous forme d'une meringue blanche,
- l' amino-3 hydroxy-2 (fluoro-4 phényl)-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2α époxy-5β,20 hydroxy-1 oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7β,10β taxène-11 yle-13α sous forme d'une meringue blanche,
- le tert-butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 (fluoro-4 phényl)-4 oxazolidine carboxylate-5-(4S,5R) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2α époxy-5β,20 hydroxy-1 oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7β,10β taxène-11 yle-13α sous forme d'une meringue blanche,
- l'acide tert-butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 (fluoro-4 phényl)-4 oxazolidinecarboxylique-5-(4S,5R) sous forme d'une huile jaune,
- le tert-butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 (fluoro-4 phényl)-4 oxazolidinecarboxylate-5-(4S,5R) d'éthyle sous forme d'une huile jaune,
- le tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 (fluoro-4 phényl)-3 propionate-(2R,3S) d'éthyle sous forme de cristaux blancs fondant à 116°C,
- l' amino-3 hydroxy-2 (fluoro-4 phényl)-3 propionate-(2R,3S) d'éthyle sous forme de cristaux blancs fondant à 105°C,
- l'azido-3 hydroxy-2 (fluoro-4 phényl)-3 propionate-(2R,3S) d'éthyle sous forme d'une huile jaune,
- le (fluoro-4 phényl)-3 oxirannecarboxylate-2-(2R,3S) d'éthyle sous forme de cristaux jaune pâle fondant à 40°C,
- le [bromo-2 hydroxy-3 (fluoro-4 phényl)-3 oxo-1 propyl]-3-(2S,3R) méthyl-4 phényl-5 oxazolidinone-2-(4S,5R) sous forme d'une meringue jaune.

EXEMPLE 7

- A une solution de 5,52 g d'acide tert-butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylique-5-(4S,5R) dans 350 cm³ de toluène on ajoute 3,55 g de N,N'-dicyclohexylcarbodiimide. La solution est agitée 10 minutes à une température voisine de 20°C, puis on ajoute 3 g de diacétoxy-4,10β benzoyloxy-2α époxy-5β,20 dihydroxy-1,13α oxo-9 triéthylsilyloxy-7β taxène-11 [préparé selon la méthode décrite par J-N. Denis et al., J. Am. Chem. Soc., **110**, 5917 (1988)] et 0,52 g de diméthylamino-4 pyridine. Le milieu réactionnel est ensuite chauffé pendant 2 heures à une température voisine de 80°C, après avoir refroidi le mélange réactionnel à une température voisine de 20°C on ajoute 250 cm³ d'une solution aqueuse saturée d'hydrogènocarbonate de sodium. La phase aqueuse est décantée puis extraite avec 2 fois 200 cm³ de dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont séchées sur du sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 30°C. On obtient 10,8 g d'une huile orange qui est purifiée par chromatographie flash (éluant: dichlorométhane-méthanol [99,5-05 en volumes]). Après concentration à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C des fractions 60 à 73 on obtient 3,7 g de tert-butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylate-5-(4S,5R) de diacétoxy-4,10β benzoyloxy-2α époxy-5β,20 hydroxy-1 oxo-9 triéthylsilyloxy-7β taxène-11 yle-13α sous forme d'une meringue jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :
- pouvoir rotatoire : $[\alpha]_D^{20} = -45,3^\circ$ (c = 0,5 ; méthanol)
 - spectre de RMN (400 MHz ; déplacements en ppm)

7,35 ppm	m, 5H, C ₆ H ₅ (chaîne)
25 6,5 ppm	s, 1H, H-10
6,25 ppm	t, 1H, H-13
5,15 ppm	m, 1H, CHN (H-4')
4,5 ppm	m, 2H, CHO (H-5')+ H-7
4,15 et 4,25 ppm	2d, 2H, H-20
30 1,25 ppm	s, 15H, C(CH ₃) ₃ + 2 CH ₃ du cycle taxène
0,98 ppm	t, 9H, CH ₃ CSi
0,6 ppm	q, 6H, CH ₂ Si

3 g de tert-butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylate-5-(4S,5R) de diacétoxy-4,10β benzoyloxy-2α époxy-5β,20 hydroxy-1 oxo-9

triéthylsilyloxy-7 β taxène-11 yle-13 α sont ajoutés à 60 cm³ d'une solution éthan-
 olique 0,1N d'acide chlorhydrique gazeux maintenue à 0°C. Le milieu réactionnel est
 agité 48 heures à 0°C, on ajoute ensuite 250 cm³ de dichlorométhane, puis un
 mélange de 30 cm³ d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de
 5 sodium et de 30 cm³ d'eau. La phase organique est décantée, séchée sur du sulfate
 de magnésium, filtrée puis concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une
 température voisine de 30°C. On obtient 2,8 g d'une meringue blanche qui est puri-
 fiée par chromatographie flash (éluant : dichlorométhane-méthanol [99-1 en
 volumes]). Après concentration à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une tempé-
 10 rature voisine de 40°C des fractions 15 à 30, on obtient 2,33 g de
 tert-butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylate-5-(4S,5R) de
 diacétoxy-4,10 β benzyloxy-2 α époxy-5 β ,20 dihydroxy-1,7 β oxo-9 taxène-11
 yle-13 α sous forme d'une meringue jaune dont les caractéristiques sont les sui-
 vantes :

15 - pouvoir rotatoire : $[\alpha]_D^{20} = -65,1^\circ$ (c = 1 ; méthanol)

- spectre de RMN (250 MHz ; déplacements en ppm)

7,35 ppm m, 5H, C₆H₅ (chaîne)

6,3 ppm m, 2H, H-10 et H-13

5,1 ppm m, 1H, CHN (H-4')

20 4,5 ppm d, 1H, CHO (H-5')

4,45 ppm m, 1H, H-7

4,1 et 4,3 ppm 2d, 2H, H-20

1,05 à 1,15 ppm m, 9H, C(CH₃)₃

A une solution de 2,3 g de tert-butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 phényl-4
 25 oxazolidinecarboxylate-5-(4S,5R) de diacétoxy-4,10 β benzyloxy-2 α époxy-5 β ,20
 dihydroxy-1,7 β oxo-9 taxène-11 yle-13 α dans 35 cm³ de pyridine, on ajoute en 10
 minutes goutte à goutte 0,4 cm³ de chloroformate de trichloro-2,2,2 éthyle. Le
 milieu réactionnel est chauffé à 80°C pendant 1 heure, puis on ajoute 0,36 cm³ de
 chloroformate de trichloro-2,2,2 éthyle. Le milieu réactionnel est maintenu
 30 4 heures à 80°C, on additionne alors 0,36 cm³ de chloroformate de trichloro-2,2,2
 éthyle et on maintient la température à 80°C pendant 30 minutes. Après avoir
 refroidi le milieu réactionnel à une température voisine de 20°C, on ajoute 175 cm³
 d'eau, 175 cm³ d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et
 150 cm³ de dichlorométhane. La phase aqueuse est décantée, puis extraite avec

- 2 fois 25 cm³ de dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont séchées sur du sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées à sec sous pression réduite (0,13 kPa) à une température voisine de 30°C. On obtient 2,8 g d'une meringue blanche qui est purifiée par chromatographie flash (éluant : dichlorométhane-méthanol [99-1 en volumes]).
- 5 [99-1 en volumes]). Après concentration à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C des fractions 28 à 42 on obtient 2,57 g de tert-butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylate-5-(4S,5R) de diacétoxy-4,10β benzoyloxy-2α époxy-5β,20 hydroxy-1 oxo-9 (trichloro-2,2,2 éthoxy)carbonyloxy-7β taxène-11 yle-13α sous forme d'une meringue blanche dont
- 10 les caractéristiques sont les suivantes :
- pouvoir rotatoire : $[\alpha]_D^{20} = -55^\circ$ (c = 0,5 ; méthanol)
 - spectre de RMN (400 MHz ; déplacements en ppm)

7,35 ppm	m, 5H, C ₆ H ₅ (chaîne)
6,4 ppm	s, 1H, H-10
15 6,25 ppm	t, 1H, H-13
5,6 ppm	dd, 1H, H-7
5,1 ppm	m, 1H, CHN (H-4')
5,05 et 4,65 ppm	2d, 2H, CH ₂ CCl ₃
4,5 ppm	d, 1H, CHO (H-5')
20 4,1 et 4,3 ppm	2d, 2H, H-20
1,05 à 1,15 ppm	m, 9H, C(CH ₃) ₃

- Une solution de 3,2 g de tert-butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylate-5-(4S,5R) de diacétoxy-4,10β benzoyloxy-2α époxy-5β,20 hydroxy-1 oxo-9 (trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7β taxène-11 yle-13α dans
- 25 32 cm³ d'acide formique est agitée 4,5 heures à une température voisine de 20°C. Le milieu réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (0,13 kPa) à une température voisine de 30°C. Le résidu obtenu est mis en solution dans 150 cm³ de dichlorométhane, cette solution est lavée avec 50 cm³ d'une solution aqueuse saturée d'hydrogènocarbonate de sodium, séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée et
- 30 concentrée à sec sous pression réduite (0,13 kPa) à une température voisine de 30°C. On obtient 2,74 g d'une meringue crème qui est purifiée par chromatographie flash (éluant : dichlorométhane-méthanol [99-1 en volumes]). Après concentration à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C des fractions 13 à 25 on obtient 2,17 g d'amino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S)

de diacétoxy-4,10 β benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 oxo-9 (trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7 β taxène-11 yle-13 α sous forme d'une meringue blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

- pouvoir rotatoire : $[\alpha]_D^{20} = -60,2^\circ$ (c = 0,5 ; méthanol)

- 5 - spectre de RMN (400 MHz ; déplacements en ppm)
 7,4 à 7,25 ppm m, 5H, C₆H₅ (chaîne)
 6,4 ppm s, 1H, H-10
 6,15 ppm t, 1H, H-13
 5,55 ppm dd, 1H, H-7
 10 5,05 et 4,65 ppm 2d, 2H, CH₂CCl₃
 4,35 ppm m, 2H, H-2' et H-3'
 4,15 et 4,3 ppm 2d, 2H, H-20

- L'amino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) de diacétoxy-4,10 β benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 oxo-9 (trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7 β taxène-11 yle-13 α peut également être préparé de la manière suivante :

- Une solution de 0,1 g de tert-butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylate-5-(4S,5R) de diacétoxy-4,10 β benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 oxo-9 (trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7 β taxène-11 yle-13 α dans un mélange de 1,4 cm³ d'une solution éthanolique 3,4N d'acide chlorhydrique gazeux et de 0,6 cm³ de dichlorométhane est agitée 7 heures à une température voisine de 20°C. On ajoute alors au milieu réactionnel 2 cm³ de dichlorométhane, 1 cm³ d'eau et 1 cm³ d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (0,13 kPa) à une température voisine de 30°C. On obtient 0,1 g d'une meringue jaune qui est purifiée par chromatographie flash (éluant : dichlorométhane-méthanol [98-2 en volumes]). Après concentration à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C des fractions 14 à 20 on obtient 0,023 g d'amino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) de diacétoxy-4,10 β benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 oxo-9 (trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7 β taxène-11 yle-13 α sous forme d'une meringue blanche.

A une solution agitée de 2,1 g d'amino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) de diacétoxy-4,10 β benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 oxo-9 (trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7 β taxène-11 yle-13 α dans 52,5 cm³ d'acétate

- d'éthyle, on ajoute un mélange de 140 cm³ d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et de 140 cm³ d'eau. On additionne ensuite en 2 minutes 0,277 cm³ de chlorure de benzoyle. Le milieu réactionnel est agité 15 minutes à une température voisine de 24°C, la phase aqueuse est décantée puis extraite avec
- 5 3 fois 50 cm³ de dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont séchées sur du sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 30°C. On obtient 2,3 g d'une meringue crème qui est purifiée par chromatographie flash (éluant : dichlorométhane- méthanol [99-1 en volumes]). Après concentration à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une tem-
- 10 pérature voisine de 40°C des fractions 31 à 38 on obtient 2,03 g de benzoylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) de diacétoxy-4,10β benzoyloxy-2α époxy-5β,20 hydroxy-1 oxo-9 (trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7β taxène-11 yle-13α sous forme d'une meringue blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :
- 15 - pouvoir rotatoire : $[\alpha]_D^{20} = -41,9^\circ$ (c = 0,5 ; méthanol)
 - spectre de RMN (250 MHz ; déplacements en ppm)
- | | | |
|----|------------------|---|
| | 8,15 ppm | d, 2H] |
| | 7,8 ppm | d, 2H] 2 x C ₆ H ₅ CO + C ₆ H ₅ (chaîne) |
| | 7,6 ppm | t, 1H] |
| 20 | 7,6 à 7,3 ppm | m, 10H] |
| | 7,05 ppm | d, 1H, NH |
| | 6,35 ppm | s, 1H, H-10 |
| | 6,2 ppm | t, 1H, H-13 |
| | 5,8 ppm | dd, 1H, H-3' |
| 25 | 5,55 ppm | dd, 1H, H-7 |
| | 5,05 et 4,62 ppm | 2d, 2H, CH ₂ CCl ₃ |
| | 4,8 ppm | d, 1H, H-2' |
| | 4,2 et 4,35 ppm | 2d, 2H, H-20 |

- 30 Le benzoylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) de diacétoxy-4,10β benzoyloxy-2α époxy-5β,20 hydroxy-1 oxo-9 (trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7β taxène-11 yle-13α peut être transformé en taxol par remplacement du groupement trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyl par un atome d'hydrogène au moyen de zinc en présence d'acide acétique selon la méthode décrite dans le brevet européen EP 0 253 738.

L'acide tert-butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxy-lique-5-(4S,5R) peut être préparé de la manière suivante :

A une solution agitée de 12,8 g de tert-butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylate-5-(4S,5R) d'éthyle dans 200 cm³ d'éthanol, on
 5 ajoute en 10 minutes une solution de 4,62 g d'hydrate d'hydroxyde de lithium dans 80 cm³ d'eau. Après 10 minutes d'agitation supplémentaire, le milieu réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est dissous dans 70 cm³ d'eau puis extrait avec 3 fois 20 cm³ d'oxyde d'isopropyle. La phase aqueuse est ensuite acidifiée à un pH voisin
 10 de 2,6 par addition d'environ 100 cm³ d'une solution aqueuse 1N d'acide chlorhydrique, puis extraite 3 fois avec 50 cm³ de dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont séchées sur du sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 11,3 g d'acide tert-butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxy-
 15 lique-5-(4S,5R) sous forme d'une huile jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

- pouvoir rotatoire : $[\alpha]^{20}_D = -3,3^\circ$ (c = 0,8 ; CHCl₃)

- spectre de RMN (250 MHz ; déplacements en ppm)

7,4 ppm	m, 5H, C ₆ H ₅
20 5,2 ppm	m, 1H, CHN
4,55 ppm	d, 1H, CHO
1,85 ppm	s, 3H, C-CH ₃
1,75 ppm	s, 3H, C-CH ₃
1,2 ppm	m, 9H, C(CH ₃) ₃

25 Le tert-butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylate-5-(4S,5R) d'éthyle peut être préparé de la manière suivante :

Une solution de 11,7 g de tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'éthyle, de 3,6 cm³ de méthoxy-2 propène et de 0,06 g d'acide p.toluènesulfonique dans 120 cm³ de toluène est agitée pendant 1 heure à une
 30 température voisine de 20°C. Le milieu réactionnel est porté à ébullition, puis on ajoute 0,06 g d'acide p.toluènesulfonique. Le distillat est recueilli dans un récipient gradué tandis que l'on additionne, goutte à goutte, une solution de 18 cm³ de méthoxy-2 propène dans 82 cm³ de toluène de manière à maintenir constant le volume du milieu réactionnel. Après 1 heure 20 minutes de distillation on ajoute

- 0,06 g d'acide paratoluènesulfonique, puis la distillation est poursuivie pendant 10 minutes ; le volume de distillat recueilli est alors de 100 cm³. Le milieu réactionnel est refroidi à une température voisine de 20°C, on ajoute alors 25 cm³ d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase aqueuse est décantée, puis extraite avec 2 fois 10 cm³ de dichlorométhane ; les phases organiques réunies sont séchées sur du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 20,8 g d'une huile jaune qui est purifiée par chromatographie sur 630 g de gel de silice (diamètre de la colonne : 5,5 cm, éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle [70-30 en volumes], fractions de 100 cm³). Après concentration à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C des fractions 3 à 9 on obtient 13 g de tert-butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylate-5-(4S,5R) d'éthyle sous forme d'une huile jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :
- pouvoir rotatoire : $[\alpha]_D^{20} = -7,3^\circ$ (c = 1 ; CHCl₃)
 - spectre de RMN (250 MHz ; déplacements en ppm) :

7,3 ppm	m, 5H, C ₆ H ₅
5,05 ppm	m, 1H, CHN
4,45 ppm	d, 1H, CHO
4,25 ppm	q, 2H, OCH ₂ -
1,8 ppm	s, 3H, C-CH ₃
1,7 ppm	s, 3H, C-CH ₃
1,3 ppm	t, 3H, O-C-CH ₃
1,1 ppm	m, 9H, C(CH ₃) ₃

- Le tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'éthyle peut être préparé selon la méthode suivante :

- A une solution agitée de 16 g d'amino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'éthyle dans 160 cm³ de dichlorométhane, on ajoute 7,1 g d'hydrogénocarbonate de sodium puis on coule en 40 minutes une solution de 22,1 g de dicarbonate de di.tert-butyle dans 40 cm³ de dichlorométhane. Le milieu réactionnel est agité 3,25 heures à une température voisine de 20°C, puis on ajoute 150 cm³ d'eau. La phase organique est décantée, la phase aqueuse est extraite avec 50 cm³ de dichlorométhane, puis les phases organiques réunies sont séchées sur du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 30°C. Le résidu obtenu est trituré dans 50 cm³ d'éther

propylique ; le solide obtenu est filtré, puis séché sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 20°C. On obtient ainsi 11,9 g de tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'éthyle sous forme d'une poudre blanche fondant à 124°C dont le pouvoir rotatoire est $[\alpha]_D^{20} = 6,3^\circ$ (c = 1 ; CHCl_3).

L'amino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'éthyle peut être préparé par la méthode décrite par H. Hönig et al, Tetrahedron, 46, p.3841 (1990).

EXEMPLE 8

En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 7, mais à partir de 10 g d'acide tert-butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylique-5-(4S,5R) et de 12,6 g d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 dihydroxy-1,13 α oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy)carbonyloxy-7 β ,10 β taxène-11, on obtient, après purification par chromatographie flash (éluant : dichlorométhane-méthanol [98-2 en volumes]) et concentration à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C des fractions 22 à 39 on obtient 14 g de tert-butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylate-5-(4S,5R) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7 β ,10 β taxène-11 yle-13 α sous forme d'une meringue blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

- pouvoir rotatoire : $[\alpha]_D^{20} = -37,2^\circ$ (c = 1 ; méthanol)

- spectre de RMN (400 MHz ; déplacements en ppm)

7,4 à 7,2 ppm	m, 5H, C_6H_5 (chaîne)
6,25 ppm	t, 1H, H-13
6,2 ppm	s, 1H, H-10
5,55 ppm	dd, 1H, H-7
5,1 ppm	m, 1H, CHN (H-4')
4,9 et 4,6 ppm	2d, 2H, CH_2CCl_3
7,78 ppm	s, 2H, CH_2CCl_3
4,45 ppm	d, 1H, CHO (H-5')
4,1 et 4,28 ppm	2d, 2H, H-20
1,1 ppm	m, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$

L'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5,20 dihydroxy-1,13 α oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7 β ,10 β taxène-11 peut être préparé selon

la méthode décrite dans le brevet européen EP 0 253 738.

EXEMPLE 9

En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 7, mais à partir de 14 g de tert-butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylate-5-(4S,5R) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7 β ,10 β taxène-11 yle-13 α , on obtient, après purification par chromatographie flash (éluant : dichlorométhane-méthanol [95-5 en volumes]) et concentration à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C des fractions 7 et 8 on obtient 6,3 g d'amino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7 β ,10 β taxène-11 yle-13 α sous forme d'une meringue blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

- pouvoir rotatoire : $[\alpha]_D^{20} = -39,7^\circ$ (c = 1 ; méthanol)
- spectre de RMN (400 MHz ; déplacements en ppm)

7,45 à 7,3 ppm	m, 5H, C ₆ H ₅ (chaîne)
6,3 ppm	s, 1H, H-10
6,22 ppm	t, 1H, H-13
5,6 ppm	dd, 1H, H-7
4,95 et 4,65 ppm	2d, 2H, CH ₂ CCl ₃
4,8 ppm	s, 2H, CH ₂ CCl ₃
4,40 ppm	m, 3H, H-2' + H-3' + H-20
4,2 ppm	d, 1H, H-20

L'amino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7 β ,10 β taxène-11 yle-13 α est transformé en tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy)carbonyloxy-7 β ,10 β taxène-11 yle-13 α par action du dicarbonate de di.tert-butyle en présence d'une base minérale ou organique.

Le tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2

éthoxy)carbonyloxy-7 β ,10 β taxène-11 yle-13 α est transformé en tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 trihydroxy-1,7 β ,10 β oxo-9 taxène-11 yle-13 α par remplacement des groupements trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyl par un atome d'hydrogène au moyen de zinc en présence d'acide acétique selon la méthode décrite dans la demande de brevet européen EP 0 253 738.

EXEMPLE 10

En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 7, mais à partir de 0,54 g d'acide tert-butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylique-5-(4SR,5RS) et de 0,47 g d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,10 dihydroxy-1,13 α oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7 β ,10 β taxène-11, on obtient, après purification par chromatographie flash (éluant : dichlorométhane-méthanol [99,5-0,5 en volumes]) et concentration à sec des fractions 9 à 11 sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C, 0,5 g de tert-butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylate-5-(4S,5R) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7 β ,10 β taxène-11 yle-13 α sous forme d'une meringue blanche dont les caractéristiques sont identiques à celles du produit obtenu à l'exemple 8.

L'acide tert-butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylique-5-(4SR,5RS) peut être obtenu dans les conditions décrites dans l'exemple 6 pour la préparation de l'acide tert-butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylique-5-(4S,5R).

Ainsi, à partir de 5 g de tert-butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylate-5-(4SR,5RS) d'éthyle, on obtient 4,54 g d'acide tert-butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylique-5-(4SR,5RS) sous forme d'un solide blanc fondant à 110°C dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de RMN (250 MHz ; déplacements en ppm)

7,4 ppm	m, 5H, C ₆ H ₅
5,2 ppm	m, 1H, CHN
4,55 ppm	d, 1H, CHO
1,85 ppm	s, 3H, C-CH ₃
1,75 ppm	s, 3H, C-CH ₃
1,2 ppm	m, 9H, C(CH ₃) ₃

Le tert-butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylate-5-(4SR,5RS) d'éthyle peut être préparé de la manière suivante :

Une solution de 0,42 g de tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2RS,3SR) d'éthyle, de 1 cm³ de diméthoxy-2,2 propane et de 0,01 g d'acide p.toluènesulfonique dans 10 cm³ de toluène est portée à l'ébullition pendant 15 minutes ; on recueille 5 cm³ de distillat. On ajoute alors 5 cm³ de toluène et 1 cm³ de diméthoxy-2,2 propane, puis distille de nouveau 5 cm³ de distillat en 15 minutes. Ce processus est répété 2 fois. Le milieu réactionnel est refroidi à une température voisine de 20°C, on ajoute alors 20 cm³ d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase aqueuse est décantée, puis extraite avec 20 cm³ de dichlorométhane ; les phases organiques réunies sont séchées sur du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 0,42 g d'une huile jaune qui est purifiée par chromatographie sur 15 g de gel de silice (diamètre de la colonne : 1,5 cm ; éluant : dichlorométhane ; fractions de 10 cm³). Après concentration à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C des fractions 6 à 13 on obtient 0,2 g de tert-butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylate-5-(4SR,5RS) d'éthyle sous forme d'une huile jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

20 - spectre de RMN (250 MHz ; déplacements en ppm)

7,3 ppm	m, 5H, C ₆ H ₅
5,05 ppm	m, 1H, CHN
4,45 ppm	d, 1H, CHO
4,25 ppm	q, 2H, OCH ₂ -
25 1,8 ppm	s, 3H, C-CH ₃
1,7 ppm	s, 3H, C-CH ₃
1,3 ppm	t, 3H, O-C-CH ₃
1,1 ppm	m, 9H, C(CH ₃) ₃

Le tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2RS,3SR) d'éthyle peut être préparé selon la méthode décrite à l'exemple 7 pour la préparation du tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'éthyle.

Ainsi, à partir de 0,78 g d'amino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2RS,3SR) d'éthyle, on obtient 0,6 g de tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2RS,3SR) d'éthyle sous forme d'une poudre blanche fondant à 102 C.

L'amino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2RS,3SR) d'éthyle peut être préparé par la méthode décrite par H. Hönig et al., Tetrahedron, 46, p.3841 (1990).

EXEMPLE 11

En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 7, mais à
5 partir de 1,7 g d'acide tert-butoxycarbonyl-3 diéthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylique-5-(4S,5R) et de 2,9 g d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 dihydroxy-1,13 α oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7 β ,10 β taxène-11, on obtient 3,5 g de tert-butoxycarbonyl-3 diéthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylate-5-(4S,5R) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 oxo-9 bis-
10 (trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7 β ,10 β taxène-11 yle-13 α sous forme d'une meringue blanche.

- pouvoir rotatoire : $[\alpha]^{20}_D = -41,2^\circ$ (c = 1 ; méthanol).

Le tert-butoxycarbonyl-3 diéthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylate-5-(4S,5R) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 oxo-9 bis-(trichloro-
15 2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7 β ,10 β taxène-11 yle-13 α est transformé en amino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7 β ,10 β taxène-11 yle-13 α par action de l'acide formique comme décrit à l'exemple 7 pour le tert-butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylate-5-(4S,5R) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7 β ,10 β taxène-11 yle-13 α . Le produit ainsi obtenu possède des caractéristiques physiques en tous points identiques à celles décrites à l'exemple 9 pour le même produit.

- pouvoir rotatoire : $[\alpha]^{20}_D = -38,3^\circ$ (c = 0,8 ; méthanol).

25 L'acide tert-butoxycarbonyl-3 diéthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylique-5-(4S,5R) peut être obtenu dans les conditions décrites à l'exemple 7 pour la préparation de l'acide tert-butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylique-5-(4S,5R). Ainsi, à partir de 2,3 g de tert-butoxycarbonyl-3 diéthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylate-5-(4S,5R) d'éthyle, on obtient 1,7 g d'acide tert-butoxycarbonyl-3 diéthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylique-5-(4S,5R) sous
30 forme de cristaux blancs fondant à 185°C.

- pouvoir rotatoire : $[\alpha]^{20}_D = +2,4^\circ$ (c = 0,5 ; méthanol).

Le tert-butoxycarbonyl-3 diéthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylate-5-(4S,5R) d'éthyle peut être préparé de la manière suivante :

- Une solution de 2,5 g de tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'éthyle, de 1,12 g de diméthoxy-3,3 pentane et de 25 mg de p-toluènesulfonate de pyridinium dans 25 cm³ de toluène est agitée pendant 3 heures à une température voisine de 20°C. Le mélange réactionnel est chauffé jusqu'à l'ébullition et le distillat est recueilli dans un récipient gradué. Après avoir recueilli 20 cm³ de distillat on additionne une solution de 1,12 g de diméthoxy-3,3 pentane et de 25 mg de p-toluènesulfonate de pyridinium dans 10 cm³ de toluène au milieu réactionnel et chauffe au reflux du toluène pendant 5 heures. Le milieu réactionnel est refroidi à une température voisine de 20°C, on ajoute ensuite 10 cm³ d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase aqueuse est décantée, puis extraite par 2 fois 10 cm³ de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 2,3 g de tert-butoxycarbonyl-3 diéthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylate-5-(4S,5R) d'éthyle sous forme d'une huile jaune.
- pouvoir rotatoire : $[\alpha]^{20}_D = -8,9^\circ$ (c = 1 ; méthanol).

Le diméthoxy-3,3 pentane peut être préparé par la méthode décrite par Lorette et al., J. Org. Chem., 24, 1731, (1959).

EXEMPLE 12

- En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 7, mais à partir de 0,9 g d'acide tert-butoxycarbonyl-3 cyclohexane-spiro-2 phényl-4 oxazolidinecarboxylique-5-(4S,5R) et de 1,443 g d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 dihydroxy-1,13 α oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7 β ,10 β taxène-11, on obtient 1,85 g de tert-butoxycarbonyl-3 cyclohexane-spiro-2 phényl-4 oxazolidinecarboxylate-5-(4S,5R) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7 β ,10 β taxène-11 yle-13 α sous forme d'une meringue blanche.

- Le tert-butoxycarbonyl-3 cyclohexane-spiro-2 phényl-4 oxazolidinecarboxylate-5-(4S,5R) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7 β ,10 β taxène-11 yle-13 α est transformé en amino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7 β ,10 β taxène-11 yle-13 α par action de l'acide formique comme décrit à l'exemple 7 pour le tert-butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylate-5-(4S,5R)

d'acétoxy-4 benzyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7 β ,10 β taxène-11 yle-13 α . Le produit ainsi obtenu possède des caractéristiques physiques en tous points identiques à celles décrites à l'exemple 9 pour le même produit.

- 5 - pouvoir rotatoire : $[\alpha]^{20}_D = -41,7^\circ$ (c = 0,5 ; méthanol).

L'acide tert-butoxycarbonyl-3 cyclohexane-spiro-2 phényl-4 oxazolidine-carboxylique-5-(4S,5R) peut être obtenu dans les conditions décrites à l'exemple 7 pour la préparation de l'acide tert-butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylique-5-(4S,5R). Ainsi à partir de 1,2 g de tert-butoxycarbonyl-3
10 cyclohexane-spiro-2 phényl-4 oxazolidinecarboxylate-5-(4S,5R) d'éthyle, on obtient 1 g d'acide tert-butoxycarbonyl-3 cyclohexane-spiro-2 phényl-4 oxazolidinecarboxylique-5-(4S,5R) sous forme d'une meringue blanche.
- pouvoir rotatoire : $[\alpha]^{20}_D = -4,5^\circ$ (c = 0,5 ; méthanol).

Le tert-butoxycarbonyl-3 cyclohexane-spiro-2 phényl-4 oxazolidinecarboxylate-5-(4S,5R) d'éthyle peut être préparé de la manière suivante :

Une solution de 2,5 g de tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'éthyle, de 1,22 g de diméthoxy-1,1 cyclohexane et de 25 mg de p-toluènesulfonate de pyridinium dans 25 cm³ de toluène est agitée pendant 3 heures à une température voisine de 20°C. Le mélange réactionnel est chauffé jusqu'à l'ébullition et le distillat est recueilli dans un récipient gradué. Après avoir
20 recueilli 20 cm³ de distillat on additionne une solution de 1,22 g de diméthoxy-1,1 cyclohexane et de 25 mg de p-toluènesulfonate de pyridinium dans 10 cm³ de toluène au milieu réactionnel et chauffe au reflux du toluène pendant 30 heures. Le milieu réactionnel est refroidi à une température voisine de 20°C, on ajoute ensuite
25 10 cm³ d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase aqueuse est décantée, puis extraite par 2 fois 10 cm³ de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, séchées sur du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 2,6 g d'une meringue blanche que l'on purifie par chromatographie sur 100 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 2 cm de
30 diamètre (éluant : dichlorométhane) en recueillant des fractions de 25 cm³. Les fractions 6 à 13 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (0,27 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 1,25 g de tert-butoxycarbonyl-3 cyclohexane-spiro-2 phényl-4 oxazolidinecarboxylate-5-(4S,5R) d'éthyle sous
35 forme d'une huile jaune.

Le diméthoxy-1,1 cyclohexane peut être préparé par la méthode décrite par Lorette et al., J. Org. Chem., 24, 1731, (1959).

Les nouveaux produits de formule générale (Ia) présentent des activités biologiques particulièrement intéressantes.

- 5 Les nouveaux produits de formule générale (Ia) manifestent une activité inhibitrice significative de la prolifération cellulaire anormale et possèdent des propriétés thérapeutiques permettant le traitement de malades ayant des conditions pathologiques associées à une prolifération cellulaire anormale. Les conditions pathologiques incluent la prolifération cellulaire anormale de cellules malignes ou
- 10 non malignes de divers tissus et/ou organes comprenant, de manière non limitative, les tissus musculaires, osseux ou conjonctifs, la peau, le cerveau, les poumons, les organes sexuels, les systèmes lymphatiques ou rénaux, les cellules mammaires ou sanguines, le foie, l'appareil digestif, le pancréas et les glandes thyroïdes ou adrénales. Ces conditions pathologiques peuvent inclure également le psoriasis, les
- 15 tumeurs solides, les cancers de l'ovaire, du sein, du cerveau, de la prostate, du colon, de l'estomac, du rein ou des testicules, le sarcome de Kaposi, le cholangiocarcinome, le choriocarcinome, le neuroblastome, la tumeur de Wilms, la maladie de Hodgkin, les mélanomes, les myélomes multiples, les leucémies lymphocytaires chroniques, les lymphomes granulocytaires aigus ou chroniques. Les nouveaux
- 20 produits selon l'invention sont particulièrement utiles pour le traitement du cancer de l'ovaire. Les produits selon l'invention peuvent être utilisés pour prévenir ou retarder l'apparition ou la réapparition des conditions pathologiques ou pour traiter ces conditions pathologiques.

- Les produits selon l'invention peuvent être administrés à un malade selon
- 25 différentes formes adaptées à la voie d'administration choisie qui, de préférence, est la voie parentérale. L'administration par voie parentérale comprend les administrations intraveineuse, intrapéritonéale, intramusculaire ou sous-cutanée. Plus particulièrement préférée est l'administration intrapéritonéale ou intraveineuse.

- La présente invention comprend également les compositions pharmaceu-
- 30 tiques qui contiennent au moins un produit de formule générale (Ia) en une quantité suffisante adaptée à l'emploi en thérapeutique humaine ou vétérinaire. Les compositions peuvent être préparées selon les méthodes habituelles en utilisant un ou plusieurs adjuvants, supports ou excipients pharmaceutiquement acceptables. Les

supports convenables incluent les diluants, les milieux aqueux stériles et divers solvants non toxiques. De préférence les compositions se présentent sous forme de solutions ou de suspensions aqueuses, de solutions injectables qui peuvent contenir des agents émulsifiants, des colorants, des préservatifs ou des stabilisants.

- 5 Le choix des adjuvants ou excipients peut être déterminé par la solubilité et les propriétés chimiques du produit, le mode particulier d'administration et les bonnes pratiques pharmaceutiques.

10 Pour l'administration parentérale, on utilise des solutions ou des suspensions stériles aqueuses ou non aqueuses. Pour la préparation de solutions ou de suspensions non aqueuses peuvent être utilisés des huiles végétales naturelles telle que l'huile d'olive, l'huile de sésame ou l'huile de paraffine ou les esters organiques injectables tel que l'oléate d'éthyle. Les solutions stériles aqueuses peuvent être constituées d'une solution d'un sel pharmaceutiquement acceptable en solution dans de l'eau. Les solutions aqueuses conviennent pour l'administration intraveineuse
15 dans la mesure où le pH est convenablement ajusté et où l'isotonicité est réalisée, par exemple, par une quantité suffisante de chlorure de sodium ou de glucose. La stérélisation peut être réalisée par chauffage ou par tout autre moyen qui n'altère pas la composition.

20 Il est bien entendu que tous les produits entrant dans les compositions selon l'invention doivent être purs et non toxiques pour les quantités utilisées.

 Les compositions peuvent contenir au moins 0,01 % de produit thérapeutiquement actif. La quantité de produit actif dans une composition est telle qu'une posologie convenable puisse être prescrite. De préférence, les compositions sont préparées de telle façon qu'une dose unitaire contienne de 0,01 à 1000 mg environ
25 de produit actif pour l'administration par voie parentérale.

 Le traitement thérapeutique peut être effectué concurremment avec d'autres traitements thérapeutiques incluant des médicaments antinéoplastiques, des anticorps monoclonaux, des thérapies immunologiques ou des radiothérapies ou des modificateurs des réponses biologiques. Les modificateurs des réponses incluent,
30 de manière non limitative, les lymphokines et les cytokines telles que les interleukines, les interférons(α , β ou δ) et le TNF. D'autres agents chimiothérapeutiques utiles dans le traitement des désordres dus à la prolifération anormale des cellules incluent, de manière non limitative, les agents alkylants tels que les moutardes à

l'azote comme la mechlorethamine, le cyclophosphamide, le melphalan et le chlorambucil, des sulfonates d'alkyle comme le busulfan, les nitrosourées comme la carmustine, la lomusine, la sémustine et la streptozocine, les triazènes comme la dacarbazine, les antimétabolites comme les analogues de l'acide folique tel que le

5 méthotrexate, les analogues de pyrimidine comme le fluorouracil et la cytarabine, des analogues de purines comme la mercaptopurine et la thioguanine, des produits naturels tels que les alcaloïdes de vinca comme la vinblastine, la vincristine et la vendésine, des épipodophyllotoxines comme l'étoposide et le teniposide, des anti-

10 biotiques comme la dactinomycine, la daunorubicine, la doxorubicine, la bléomycine, la plicamycine et la mitomycine, des enzymes comme la L-asparaginase, des agents divers comme les complexes de coordination du platine tel que le cisplatine, les urées substituées tel que l'hydroxyurée, les dérivés de méthylhydrazine comme la procarbazine, les supprimeurs adrénocorticoïques comme le mitotane et l'aminoglutéthymide, les hormones et les antagonistes comme les adrénocorticoïdes

15 comme la prednisone, les progestines comme le caproate d'hydroxyprogestérone, l'acétate de méthoxyprogestérone et l'acétate de megestrol, les oestrogènes comme le diéthylstilbestrol et l'éthynylestradiol, les antioestrogène comme le tamoxifène, les androgènes comme le propionate de testostérone et la fluoxymesterone.

Les doses utilisées pour mettre en oeuvre les méthodes selon l'invention

20 sont celles qui permettent un traitement prophylactique ou un maximum de réponse thérapeutique. Les doses varient selon la forme d'administration, le produit particulier sélectionné et les caractéristiques propres du sujet à traiter. En général, les doses sont celles qui sont thérapeutiquement efficaces pour le traitement des désordres dus à une prolifération cellulaire anormale. Les produits selon l'invention

25 peuvent être administrés aussi souvent que nécessaire pour obtenir l'effet thérapeutique désiré. Certains malades peuvent répondre rapidement à des doses relativement fortes ou faibles puis avoir besoin de doses d'entretien faibles ou nulles. Généralement, de faibles doses seront utilisées au début du traitement et, si nécessaire, des doses de plus en plus fortes seront administrées jusqu'à l'obtention d'un

30 effet optimum. Pour d'autres malades il peut être nécessaire d'administrer des doses d'entretien 1 à 8 fois par jour, de préférence 1 à 4 fois, selon les besoins physiologiques du malade considéré. Il est aussi possible que pour certains malades il soit nécessaire de n'utiliser qu'une à deux administrations journalières.

Chez l'homme, les doses sont généralement comprises entre 0,01 et 200

35 mg/kg. Par voie intrapéritonéale, les doses seront en général comprises entre 0,1 et

- 100 mg/kg et, de préférence entre 0,5 et 50 mg/kg et, encore plus spécifiquement entre 1 et 10 mg/kg. Par voie intraveineuse, les doses sont généralement comprises entre 0,1 et 50 mg/kg et, de préférence entre 0,1 et 5 mg/kg et, encore plus spécifiquement entre 1 et 2 mg/kg. Il est entendu que, pour choisir le dosage le plus approprié, devront être pris en compte la voie d'administration, le poids du malade, son état de santé général, son âge et tous les facteurs qui peuvent influencer sur l'efficacité du traitement.

L'exemple suivant illustre une composition selon l'invention.

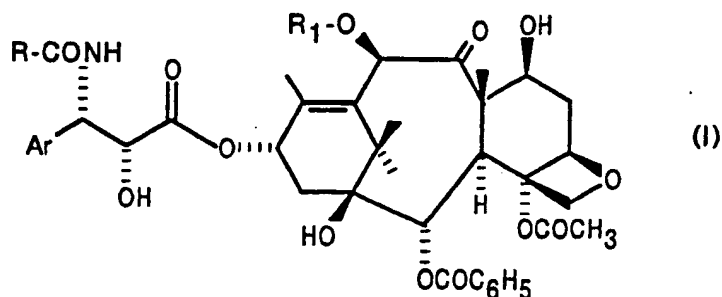
EXEMPLE

- 10 On dissout 40 mg du produit obtenu à l'exemple 1 dans 1 cm³ d'Emulphor EL 620 et 1 cm³ d'éthanol puis la solution est diluée par addition de 18 cm³ de sérum physiologique.

La composition est administrée par introduction dans une perfusion d'un soluté physiologique pendant 1 heure.

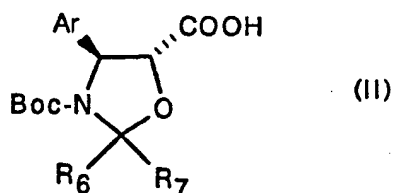
REVENDICATIONS

1 - Procédé de préparation de dérivés du taxane de formule générale :

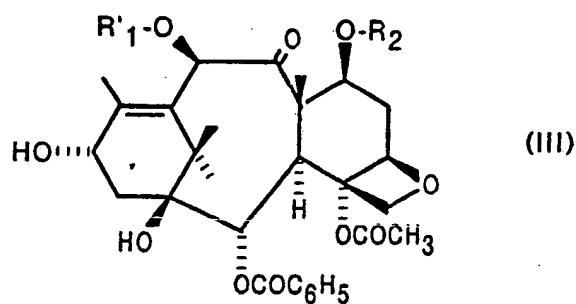


5 dans laquelle R représente un radical t.butoxy ou phényle, R₁ représente un atome d'hydrogène ou un radical acétyle et Ar représente un radical aryle, caractérisé en ce que :

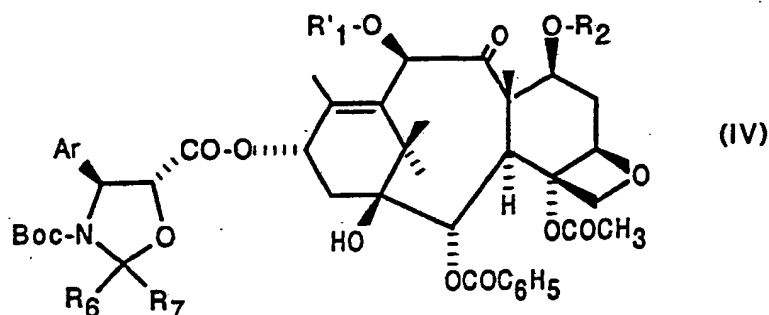
a) on condense un dérivé de l'oxazolidine de formule générale :



10 dans laquelle Ar est défini comme précédemment, Boc représente le radical t.butoxycarbonyl et R₆ et R₇, identiques ou différents, représentent un radical alkyle contenant 1 à 4 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux aryles (phényle), ou aryle (phényle), ou bien R₆ et R₇ forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un cycle ayant de 4 à 7 chaînons, sur un dérivé du taxane de formule générale :

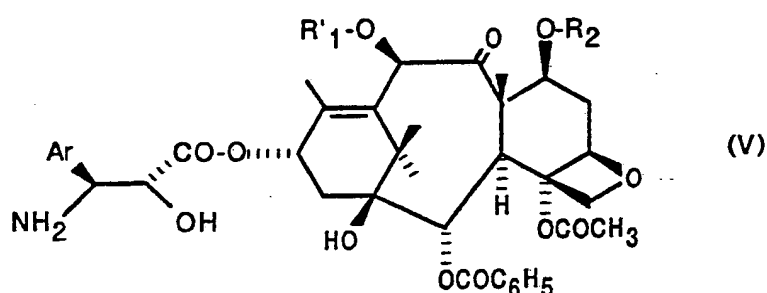


15 dans laquelle R'₁ représente un radical acétyle ou un groupement protecteur de la fonction hydroxy et R₂ représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy, pour obtenir un produit de formule générale :



dans laquelle Ar, R'₁, R₂, R₆ et R₇ sont définis comme précédemment,

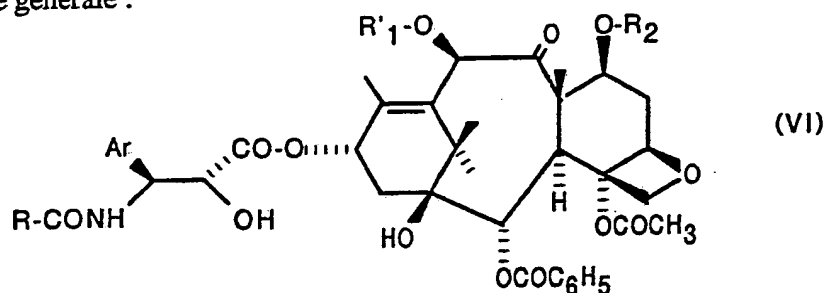
b) on traite en milieu acide, dans des conditions qui sont sans effet sur R'₁ et R₂, pour obtenir le produit de formule générale :



5

dans laquelle R'₁ et R₂ sont définis comme précédemment,

c) on traite par un réactif convenable permettant d'introduire un radical t.butoxycarbonyle ou benzoyle sur la fonction amino, pour obtenir un produit de formule générale :



10

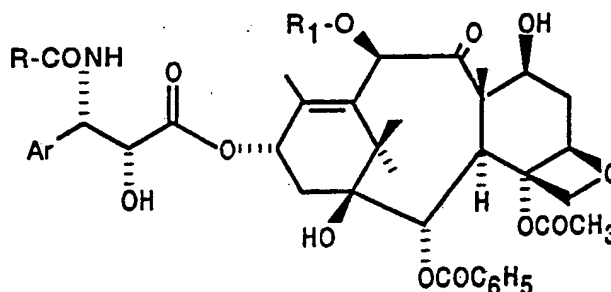
d) on remplace les groupements protecteurs R'₁ et R₂ par des atomes d'hydrogène dans des conditions appropriées puis,

e) on isole le produit obtenu et éventuellement le purifie.

2 - Procédé selon la revendication 1 pour la préparation d'un produit de
 15 formule générale (I) dans laquelle R et R₁ sont définis comme dans la revendication 1 et Ar représente un radical phényle éventuellement substitué ou un radical α-

- ou β -naphtyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène (fluor, chlore, brome, iode) et les radicaux alcoyles, aryles, arylalcoyles, alkoxy, alkylthio, aryloxy, arylthio, hydroxy, mercapto, acylamino, aroylamino, alkoxycarbonylamino, amino, alkylamino, 5 dialkylamino, carboxy, alkoxycarbonyle, carbamoyle, dialkylcarbamoyle, cyano, nitro et trifluorométhyle, étant entendu que les radicaux alkyles et les portions alkyles des autres radicaux contiennent 1 à 4 atomes de carbone et que les radicaux aryles sont des radicaux phényles ou α - ou β -naphtyles.
- 10 3 - Procédé selon l'une des revendications 1 ou 2 caractérisé en ce que les radicaux protecteurs représentés par R_1 et R_2 sont des radicaux trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyle ou des radicaux pouvant être transformés en radicaux trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyle.
- 15 4 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 3 caractérisé en ce que la condensation du produit de formule générale (II) sur le dérivé du taxane de formule générale (III) est effectuée en présence d'un agent de condensation et d'un agent d'activation.
- 5 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 4 caractérisé en ce que le traitement sélectif du produit de formule générale (IV) est effectué au moyen d'un acide minéral ou organique éventuellement dans un alcool.
- 20 6 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 5 caractérisé en ce que l'introduction d'un radical t.butoxycarbonyle ou benzoyle sur le produit de formule générale (V) est effectuée au moyen de dicarbonate de di-t.butyle.
- 25 7 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 6 caractérisé en ce que le remplacement des groupements protecteurs représentés par R_1 et R_2 par des atomes d'hydrogène est effectué par le zinc en milieu acide acétique ou au moyen d'un acide minéral ou organique dans un alcool aliphatique en présence de zinc.

8 - Les nouveaux dérivés du taxane de formule générale :

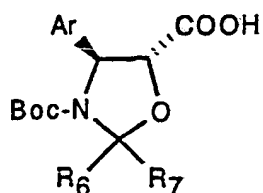


- dans laquelle R représente un radical t.butoxy ou phényle et Ar représente un radical phényle substitué ou α - ou β -naphtyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène (fluor, chlore, brome, iode) et les radicaux alkyles, aryles, aralkyles, alkoxy, alkylthio, aryloxy, arylthio, hydroxy, mercapto, acylamino, aroylamino, alkoxycarbonylamino, amino, alkylamino, dialkylamino, carboxy, alkoxycarbonyl, carbamoyl, dialkylcarbamoyl, cyano, nitro et trifluorométhyle, étant entendu que les radicaux alkyles et les portions alkyles des autres radicaux contiennent 1 à 4 atomes de carbone et que les radicaux aryles sont des radicaux phényles ou α - ou β -naphtyles.

- 9 - Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient une quantité suffisante d'au moins un dérivé selon la revendication 8 à l'état pur ou en association avec un ou plusieurs produits pharmaceutiquement acceptables qu'ils soient inertes ou physiologiquement actifs.

- 10 - Méthode de traitement des désordres dus à la prolifération anormale des cellules chez l'homme et les mammifères caractérisée en ce que l'on administre une quantité efficace d'au moins un produit selon la revendication 8.

11 - Les dérivés de l'oxazolidine de formule générale :

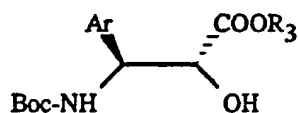


20

dans laquelle Ar est défini selon l'une des revendications 1 ou 2, Boc représente le radical t.butoxycarbonyl et R₆ et R₇, identiques ou différents, représentent un

radical alkyle contenant 1 à 4 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux ayles (phényle), ou aryle (phényle), ou bien R₆ et R₇ forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un cycle ayant de 4 à 7 chaînons.

- 5 12 - Procédé de préparation d'un dérivé de l'oxazolidine selon la revendication 11 caractérisé en ce que l'on fait réagir un méthoxyalcène éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux ayles, un diméthoxyalcane éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux ayles ou un gem-diméthoxycycloalcane contenant 4 à 7 atomes de carbone sur un dérivé de la phénylisosérine de formule générale :
- 10



- dans laquelle Ar est défini selon l'une des revendications 1 ou 2, Boc représente le radical t.butoxycarbonyle et R₃ représente un radical alkyle contenant 1 à 4 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical phényle, puis saponifie le produit obtenu.
- 15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/FR91/00928

I. CLASSIFICATION F SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) ⁶ According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC <div style="display: flex; justify-content: space-between; padding: 0 10px;"> Int.Cl.5 C07D 305/14 A61K 31/335 C07D 263/04 </div>																				
II. FIELDS SEARCHED <div style="text-align: center; margin-top: 10px;">Minimum Documentation Searched ⁷</div> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width: 30%;">Classification System</th> <th style="width: 70%;">Classification Symbols</th> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 5px;">Int.Cl.5</td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">C07D 305/00 C07D 263/00</td> </tr> </table> <div style="text-align: center; margin-top: 10px; font-size: small;">Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁸</div>			Classification System	Classification Symbols	Int.Cl.5	C07D 305/00 C07D 263/00														
Classification System	Classification Symbols																			
Int.Cl.5	C07D 305/00 C07D 263/00																			
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁹ <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%;">Category [*]</th> <th style="width: 70%;">Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²</th> <th style="width: 20%;">Relevant to Claim No. ¹³</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">X</td> <td style="vertical-align: top;">EP, A, 0253739 (RHONE-POULENC SANTE) 20 January 1988, see the whole document</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">1C, 1D, 2-7</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">A</td> <td style="vertical-align: top;">see page 2</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">8-10</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">A</td> <td style="vertical-align: top;">EP, A, 0336841 (ROHNE-POULENC SANTE) 11 October 11 October 1989, see the whole document (cited in the application)</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">1, 8-10</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">A</td> <td style="vertical-align: top;">Chemical Abstracts, Vol. 109, No. 9, 29 August 1988 (Columbus, Ohio, US) N.F. Magri et al.: "Modified taxols 4. Synthesis and biological activity of taxols modified in the side-chain" see page 13, abstract 66329q, & Journal of Natural Products, 1988, 51(2), 298-306</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">1, 11</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">P, A</td> <td style="vertical-align: top;">Chemical Abstracts, Vol. 114, No. 11, 1991 (Columbus, Ohio, US) B. Monsarrat et al: "Taxol metabolism. Isolation and identification of three major metabolites of taxol in rat bile" see page 10, abstract 94569q, & Drug. Metab. Dispos: 1990, 18(6), 895-901</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">8</td> </tr> </tbody> </table>			Category [*]	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³	X	EP, A, 0253739 (RHONE-POULENC SANTE) 20 January 1988, see the whole document	1C, 1D, 2-7	A	see page 2	8-10	A	EP, A, 0336841 (ROHNE-POULENC SANTE) 11 October 11 October 1989, see the whole document (cited in the application)	1, 8-10	A	Chemical Abstracts, Vol. 109, No. 9, 29 August 1988 (Columbus, Ohio, US) N.F. Magri et al.: "Modified taxols 4. Synthesis and biological activity of taxols modified in the side-chain" see page 13, abstract 66329q, & Journal of Natural Products, 1988, 51(2), 298-306	1, 11	P, A	Chemical Abstracts, Vol. 114, No. 11, 1991 (Columbus, Ohio, US) B. Monsarrat et al: "Taxol metabolism. Isolation and identification of three major metabolites of taxol in rat bile" see page 10, abstract 94569q, & Drug. Metab. Dispos: 1990, 18(6), 895-901	8
Category [*]	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³																		
X	EP, A, 0253739 (RHONE-POULENC SANTE) 20 January 1988, see the whole document	1C, 1D, 2-7																		
A	see page 2	8-10																		
A	EP, A, 0336841 (ROHNE-POULENC SANTE) 11 October 11 October 1989, see the whole document (cited in the application)	1, 8-10																		
A	Chemical Abstracts, Vol. 109, No. 9, 29 August 1988 (Columbus, Ohio, US) N.F. Magri et al.: "Modified taxols 4. Synthesis and biological activity of taxols modified in the side-chain" see page 13, abstract 66329q, & Journal of Natural Products, 1988, 51(2), 298-306	1, 11																		
P, A	Chemical Abstracts, Vol. 114, No. 11, 1991 (Columbus, Ohio, US) B. Monsarrat et al: "Taxol metabolism. Isolation and identification of three major metabolites of taxol in rat bile" see page 10, abstract 94569q, & Drug. Metab. Dispos: 1990, 18(6), 895-901	8																		
<div style="display: flex; justify-content: space-between; font-size: x-small;"> <div style="width: 45%;"> <p>[*] Special categories of cited documents: ¹⁰</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&" document member of the same patent family</p> </div> </div>																				
IV. CERTIFICATION <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; padding: 5px;"> Date of the Actual Completion of the International Search <div style="text-align: center; margin-top: 5px;">9 March 1992 (09.03.92)</div> </td> <td style="width: 50%; padding: 5px;"> Date of Mailing of this International Search Report <div style="text-align: center; margin-top: 5px;">7 April 1992 (07.04.92)</div> </td> </tr> <tr> <td style="width: 50%; padding: 5px;"> International Searching Authority <div style="text-align: center; margin-top: 5px;">European Patent Office</div> </td> <td style="width: 50%; padding: 5px;"> Signature of Authorized Officer <div style="height: 40px;"></div> </td> </tr> </table>			Date of the Actual Completion of the International Search <div style="text-align: center; margin-top: 5px;">9 March 1992 (09.03.92)</div>	Date of Mailing of this International Search Report <div style="text-align: center; margin-top: 5px;">7 April 1992 (07.04.92)</div>	International Searching Authority <div style="text-align: center; margin-top: 5px;">European Patent Office</div>	Signature of Authorized Officer <div style="height: 40px;"></div>														
Date of the Actual Completion of the International Search <div style="text-align: center; margin-top: 5px;">9 March 1992 (09.03.92)</div>	Date of Mailing of this International Search Report <div style="text-align: center; margin-top: 5px;">7 April 1992 (07.04.92)</div>																			
International Searching Authority <div style="text-align: center; margin-top: 5px;">European Patent Office</div>	Signature of Authorized Officer <div style="height: 40px;"></div>																			

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM THE SECOND SHEET

V. ☒ OBSERVATIONS WHERE CERTAIN CLAIMS WERE FOUND UNSEARCHABLE ¹

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2) (a) for the following reasons:

1. ☒ Claim numbers _____, because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Note: Although claim 10 concerns a method for treatment of the human or animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the product.

2. ☐ Claim numbers _____, because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claim numbers _____, because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of PCT Rule 6.4(a).

VI. ☐ OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING ²

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims of the international application.
2. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims of the international application for which fees were paid, specifically claims:
3. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim numbers:
4. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, the international searching authority did not invite payment of any additional fee.

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

FR 9100928

SA 54305

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 31/03/92
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A- 0253739	20-01-88	FR-A- 2601676	22-01-88
		AU-B- 591310	30-11-89
		AU-A- 7567887	21-01-88
		CA-A- 1278303	27-12-90
		JP-A- 63030478	09-02-88
		US-A- 4857653	15-08-89

EP-A- 0336841	11-10-89	FR-A- 2629819	13-10-89
		AU-A- 3242689	12-10-89
		JP-A- 1305077	08-12-89
		US-A- 4924012	08-05-90

I. CLASSEMENT DE L'INVENTION (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) ⁷		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB Int.C1.5 C 07 D 305/14 A 61 K 31/335 C 07 D 263/04		
II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE		
Documentation minimale consultée ⁸		
Système de classification	Symboles de classification	
Int.C1.5	C 07 D 305/00 C 07 D 263/00	
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté ⁹		
III. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS ¹⁰		
Catégorie °	Identification des documents cités, avec indication, si nécessaire, ¹² des passages pertinents ¹³	No. des revendications visées ¹⁴
X	EP,A,0253739 (RHONE-POULENC SANTE) 20 janvier 1988, voir le document en entier	1C,1D,2 -7
A	voir page 2 ---	8-10
A	EP,A,0336841 (ROHNE-POULENC SANTE) 11 octobre 1989, voir le document en entier (cité dans la demande) ---	1,8-10
A	Chemical Abstracts, vol. 109, no. 9, 29 août 1988 (Columbus, Ohio, US) N.F. Magri et al.: "Modified taxols 4. Synthesis and biological activity of taxols modified in the side-chain", voir page 13, abrégé 66329q, & Journal of Natural Products, 1988, 51(2),298-306 --- -/-	1,11
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>° Catégories spéciales de documents cités:¹¹</p> <p>"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" document ultérieur publié postérieurement à la date de dépôt international ou à la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive</p> <p>"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier.</p> <p>"&" document qui fait partie de la même famille de brevets</p> </div> </div>		
IV. CERTIFICATION		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale	
09-03-1992	07 APR 1992	
Administration chargée de la recherche internationale	Signature du fonctionnaire autorisé	
OFFICE EUROPEEN DES BREVETS	Mme N. KUIPER	

III. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS ¹⁴(SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDICES SUR LA
DEUXIEME FEUILLE)

Catégorie ^o	Identification des documents cités, ¹⁶ avec indication, si nécessaire des passages pertinents ¹⁷	No. des revendications visées ¹⁸
P,A	Chemical Abstracts, volume 114, no. 11, 1991 (Columbus, Ohio, US) B. Monsarrat et al.: "Taxol metabolism. Isolation and identification of three major metabolites of taxol in rat bile", voir page 10, abrégé 94569q, & Drug. Metab. Dispos. 1990, 18(6), 895-901 -----	8

V. ☒ OBSERVATIONS LORSQU'IL A ÉTÉ ESTIMÉ QUE CERTAINES REVENDICATIONS NE POUVAIENT PAS FAIRE L'OBJET D'UNE RECHERCHE

Selon l'article 17.2)a) certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. ☒ Les revendications numéros _____ se rapportent à un objet à l'égard duquel la présente administration n'a pas l'obligation de procéder à la recherche, à savoir:
Remarque: Bien que la revendication 10 concerne une méthode de traitement du corps humain/animal, la recherche a été effectuée et basée sur les effets imputés au produit.
2. ☐ Les revendications numéros _____ se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas les conditions prescrites dans une mesure telle qu'une recherche significative ne peut être effectuée, précisément:
3. ☐ Les revendications numéros _____ sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément à la deuxième et la troisième phrases de la règle 6.4.a) du PCT.

VI. ☐ OBSERVATIONS LORSQU'IL Y A ABSENCE D'UNITÉ DE L'INVENTION ²

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la présente demande internationale, c'est-à-dire:

1. ☐ Comme toutes les taxes additionnelles demandées ont été payées dans les délais, le présent rapport de recherche internationale couvre toutes les revendications de la demande internationale pouvant faire l'objet d'une recherche.
2. ☐ Comme seulement une partie des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais, le présent rapport de recherche internationale couvre seulement celles des revendications de la demande pour lesquelles les taxes ont été payées, c'est-à-dire les revendications:
3. ☐ Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale est limité à l'invention mentionnée en premier dans les revendications; elle est couverte par les revendications numéros:
4. ☐ Étant donné que toutes les revendications susceptibles de faire l'objet d'une recherche le pouvaient sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration chargée de la recherche internationale n'a sollicité le paiement d'aucune taxe additionnelle.

Remarque quant à la réserve

- ☐ Les taxes additionnelles de recherche étaient accompagnées d'une réserve du déposant
- ☐ Aucune réserve n'a été faite lors du paiement des taxes additionnelles de recherche.

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE
RELATIF A LA DEMANDE INTERNATIONALE NO.**

FR 9100928
SA 54305

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche internationale visé ci-dessus.
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 31/03/92.
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A- 0253739	20-01-88	FR-A- 2601676	22-01-88
		AU-B- 591310	30-11-89
		AU-A- 7567887	21-01-88
		CA-A- 1278303	27-12-90
		JP-A- 63030478	09-02-88
		US-A- 4857653	15-08-89
EP-A- 0336841	11-10-89	FR-A- 2629819	13-10-89
		AU-A- 3242689	12-10-89
		JP-A- 1305077	08-12-89
		US-A- 4924012	08-05-90

EPO FORM P0472

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82